

Aus der Inneren Abteilung des Krankenhauses „Maria Hilf“
Mönchengladbach
Direktor: Prof. Dr. E. Welte
und der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim
Direktor: Dr. M. Schlepper

Klinische Prüfung des Beta Rezeptoren Blockers Oxprenolol bei Angina pectoris

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereiches Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Helmut Neuss
aus Wetterfeld

Gießen 1972

Aus der Inneren Abteilung des Krankenhauses „Maria Hilf“

Mönchengladbach

Direktor: Prof. Dr. E. Welte

und der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim

Direktor: Dr. M. Schlepper

Klinische Prüfung des Beta Rezeptoren Blockers Oxprenolol bei Angina pectoris

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereiches Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen**

vorgelegt von

Helmut Neuss

aus Wetterfeld

Gießen 1972



Dekan: Professor Dr. HJ. Staudinger

Referent: Professor Dr. F. Heinrich

Korreferent: Professor Dr. L. Geisler

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
Zum Wirkungsmechanismus der Beta-Rezeptoren	
Blockade bei Angina pectoris	4
Pharmakologische Eigenschaften von Oxprenolol	8
B. Methodik und Ergebnisse	
I. Krankengut	
a) klinische Studie	10
b) akuter Versuch	13
II. Auswahl der Patienten und Versuchsdurchführung	
a) klinische Studie	
- individuell-therapeutischer Vergleich	
im Einfach-Blindversuch -	15
b) akuter Versuch	17
III. Ergebnisse	
a) klinische Studie	21
1. Anfallshäufigkeit	21
2. Nitroglycerinkonsum	24
3. Anfallsintensität	25
4. Belastungstoleranz	25
5. Verhalten von Pulsfrequenz und Blutdruck	27
6. Nebenwirkungen	28
b) akuter Versuch	30

C. Diskussion

I. Methodik

36

II. Ergebnisse

a) klinische Studie

Vergleich mit Propranololstudien

51

Vergleich mit kritischen Oxprenololstudien

52

Herzglykoside und Beta Blockade

56

b) akuter Versuch

58

Veränderungen des Ruhe-Ekg

60

Antiarrhythmischer Effekt

60

c) Nebenwirkungen

63

d) Wirkungsmechanismus

65

D. Zusammenfassung

71

Abbildungen

75

Tabellarische Zusammenfassungen der Ergebnisse

84

E. Literatur

102

A. Einleitung

Das "autistisch-undisziplinierte Denken" (29) blüht nach wie vor besonders dort in der Medizin, wo die vorhandenen therapeutischen Prinzipien für die optimale Behandlung eines Leidens unzulänglich sind. Die Flut unkritischer Publikationen über die klinische Prüfung von Pharmaka bei Angina pectoris ist hierfür ein Musterbeispiel.

Unter Berücksichtigung der dem Symptom Angina pectoris zugrunde liegenden pathologisch-anatomischen Substrate zeigt es sich, daß eine kausale Therapie, die sich als Eliminierung des dem Symptom zugrunde liegenden Prozesses versteht, nur in ausgesuchten Fällen möglich ist: z.B. durch Behandlung einer schweren Anämie, Ausschalten einer Hypertension durch Korrektur einer Aortenisthmusstenose oder Resektion eines Phäochromozytoms.

In der überwiegenden Zahl Angina pectoris Kranker liegen jedoch zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptome bereits schwerwiegende Gefäßveränderungen der Herzkranzgefäße vor, die eine restitutio ad integrum unmöglich machen (36, 217, 76, 161).

Von dieser Feststellung ausgehend, bliebe erstrebenswertes Ziel ärztlichen Handelns, den Prozeß der Koronarsklerose in seiner Progredienz aufzuhalten und für eine bleibende Verbesserung des coronaren Sauerstoffangebots zu sorgen - z.B. durch Kollateralenbildung. D.h. wenn eine restitutio ad integrum nicht möglich ist, eine Heilung mit Defekt anzustreben und eine möglichst optimale Adaptation an den Defekt zu erzielen.

Während sich therapeutische Prinzipien, die die Verlangsamung des Gefäßprozesses zum Ziel haben, erst in jüngster Vergangenheit - gefördert durch die Studien der Risikofaktoren coronarer Gefäßerkrankungen (57) - abzuzeichnen begannen, hatte der Versuch, die coronare Durchblutung

vorübergehend oder bleibend (Induktion von Kollateralen) zu verbessern, zu einer Überschwemmung des Pharmakamarktes mit sogenannten "Coronardilatoren" geführt. Auch die verschiedensten chirurgischen Maßnahmen, angefangen von der Cardioperikardiopexie (38) über die Ligatur der aa. mammae (92) bis zur Vineberg'schen Operation (111, 236) sind nur unter dem Aspekt einer Verbesserung der coronaren Durchblutung um jeden Preis zu verstehen.

In einer polemischen Kritik dieser chirurgischen Behandlungsmethoden äußerte W. SCHWEIZER (218): "Seit 50 Jahren wiederholt sich in Abständen etwas Erstaunliches. Es wird ein neues chirurgisches Verfahren zur Behandlung der Koronarinsuffizienz eingeführt. Dann kommen die Erfolgsmeldungen, Besserungen in über 75 % der Fälle und minimale Letalität. Und wenige Jahre später ist die angepriesene Methode trotz ihrem erstaunlichen Erfolg und ihrer erstaunlich geringen Letalität in Vergessenheit geraten. Es ist verständlich, daß diese Geschichte Mißtrauen hinterlassen hat, daß viel Glaubwürdigkeit verlorengegangen ist."

Diese Feststellung läßt sich mühelos auf eine ganze Reihe sogenannter "Coronardilatoren" übertragen, die lange Zeit im Gespräch waren und heute trotz gegenteiliger Bemühungen der pharmazeutischen Industrie nicht mehr zum therapeutischen Repertoire gehören.

Das lange Zeit dominierende Ziel therapeutischen Handelns bei Angina pectoris - nämlich die coronare Durchblutung zu steigern - hat zu keiner erwiesenen Bereicherung der Therapie geführt (171). Neuere experimentelle Daten lassen zunehmend Zweifel aufkommen, ob eine pharmakologische Coronardilatation bei Angina pectoris Kranken im akuten Versuch überhaupt einen günstigen therapeutischen Effekt

zu erzielen vermag. So dürfte die maximale Vasodilatation, die in den Gefäßen eines ischämischen Myokardareals durch die Hypoxie und ihre Folgen induziert wird, kaum pharmakologisch zu überbieten sein (208). Auch die nachgewiesene Zunahme der coronaren Gesamtdurchblutung nach "Coronardilatatoren" (110) ist mühelos durch eine Luxurdurchblutung der gesunden Gefäßbereiche zu erklären. Daß sich über Stealeffekte sogar nachteilige Wirkungen ergeben können, ist tierexperimentell erwiesen (210).

Das Festhalten am therapeutischen Prinzip der coronaren Durchblutungsförderung ist wohl z.T. zu erklären durch die beeindruckenden pathologisch-anatomischen Befunde der stenosierenden Coronarsklerose, die die Bedeutung funktioneller Faktoren für die Manifestation der ischämischen Herzerkrankung lange gering erscheinen ließ.

Zum anderen Teil dürfte jedoch ein von der Intention des Helfens geleitetes Wunschdenken (s.o.) zu einer Unterschätzung der methodischen Schwierigkeiten beim Wirkungsnachweis entsprechender Pharmaka geführt haben.

Die therapeutische Alternative hat bereits 1867 BRUNTON (40) dargelegt, als er die Verminderung der Herzarbeit als das Wirkprinzip des Amylnitrits bei Angina pectoris erkannte.

Nachdem REIN (190) den Begriff der Koronarinsuffizienz prägte und damit ein Mißverhältnis zwischen Blutbedarf des Herzmuskels und coronarer Durchblutung meinte und nachdem BÜCHNER (41) diesen zunächst nur physiologisch verstandenen Begriff in seine pathophysiologischen Betrachtungen der Angina pectoris einbezog, war es schließlich möglich, dieses Mißverhältnis in den Mittelpunkt pharmakodynamischer Überlegungen zu stellen (95).

Durch Analyse der Determinanten des myokardialen Sauerstoffverbrauchs wurde man auf die Bedeutung des sympathischen Nervensystems aufmerksam (94). Es ist vor allem das Verdienst RAAB'S (185, 186, 187), in zahlreichen Publikationen immer wieder auf die zentrale Stellung der Katecholamine bei der Auslösung von Angina pectoris Anfällen hingewiesen zu haben. Diese als Triggermechanismus anzusehenden Katecholamineinflüsse konnten am Herzen erstmals durch die 1958 in die Therapie eingeführten Beta-Rezeptoren-Blocker neutralisiert werden.

Zum Wirkungsmechanismus der Beta-Rezeptoren Blockade bei Angina pectoris (85, 10, 11, 237, 71, 48):

1913 beschrieb DALE (56) eine Umkehr der pressorischen Wirkung von Adrenalin nach Ergotoxingabe und unterschied zwischen excitatorischen und inhibitorischen Effekten bei sympathischer Stimulation. Dabei wurden als excitatorische Effekte z.B. die periphere Vasokonstriktion und als inhibitorische Effekte die Vasodilatation im Bereich der Skelettmuskulatur oder die Erschlaffung der glatten Muskulatur der Bronchien interpretiert. CANNON und ROSENBLUETH postulierten 1937 unterschiedliche Überträgersubstanzen - Sympathin I mit inhibitorischer und Sympathin E mit excitatorischer Wirkung - die von inhibitorischen oder excitatorischen Fasern des sympathischen Nervensystems freigesetzt würden (44). Als VON EULER 1946 Noradrenalin als alleinige Überträgersubstanz aller postganglionären sympathischen Fasern identifizierte, verlor diese Hypothese an Wahrscheinlichkeit (69). Bei der vergleichenden Prüfung einer Reihe von sympathomimetischen Substanzen konnte AHLQUIST 1948 eine Rangordnung in ihrer Potenz, excitatorische Effekte zu vermitteln, aufstellen (2).

Substanzen mit den ausgeprägtesten excitatorischen Wirkungen hatten nur geringe inhibitorische Wirkungen, Substanzen mit geringen excitatorischen Effekten die ausgeprägtesten inhibitorischen Effekte. Für die Inhibition war also die Rangordnung genau umgekehrt. Diese Beobachtungen wurden von AHLQUIST dahingehend interpretiert, daß zwei Arten von Rezeptoren an den Erfolgsorganen - die er Alpha- und Beta-Rezeptoren nannte - vorhanden seien. Unterschiede in der Affinität zwischen dem Transmitter und den beiden Rezeptoren bewirkten, daß bei einer sympathomimetischen Substanz eine Stimulation der Alpha-Rezeptoren und bei einer anderen Substanz eine Stimulation der Beta-Rezeptoren überwiege. Die Tatsache, daß eine kompetitive Hemmung der Reaktion zwischen Transmitter und spezifischem Rezeptor möglich war, unterstützte diese Deutung. Bis 1958 waren im wesentlichen Substanzen bekannt, die die durch Alpha-Rezeptoren vermittelten Effekte hemmten - so die Ergotaminalkaloide seit der klassischen Studie von DALE (56) und das dem Phenoxybenzamine verwandte Dibenamine, das 1947 von NICKERSON und GOODMAN erstmals beschrieben wurde (172).

Eine spezifische Hemmung der Beta-Rezeptoren, die am Herzen positiv inotrope, positiv chronotrope und positiv dromotrope adrenerge Effekte vermitteln, war erstmals mit dem 1958 von POWELL und SLATER beschriebenen Dichloroisoprenalin (DCI) möglich geworden (181).

Seither wurde eine ganze Reihe weiterer Substanzen synthetisiert, die einen kompetitiven, selektiven und reversiblen Antagonismus gegenüber den adrenergen Beta-Rezeptoren aufweisen.

Die pharmakologischen Eigenschaften dieser Substanzen lassen sich z.T. aus der Kenntnis der physiologischen Vorgänge, die durch adrenerge Beta-Rezeptoren vermittelt werden, ableiten.

Das Wirkprinzip einer Beta-Rezeptoren Blockade bei Angina pectoris läßt sich durch unterschiedliche Beeinflussung der verschiedenen Determinanten des myokardialen Sauerstoffverbrauchs erklären.

Nach SONNENBLICK (225) wird der Sauerstoffverbrauch des Myokards durch folgende Faktoren bestimmt:

1. die Spannungsentwicklung im Myokard - in Abhängigkeit von intraventrikulärem Druck und Volumen sowie der Muskelmasse (d.h. der Wandstärke) (s. auch 174),
2. die Kontraktilität, die durch die verschiedenen Kontraktilitätsparameter charakterisiert werden kann, wie $V_{\max}$, force-velocity Relation, dp/dt oder $dp/dt \max$ etc. (s. auch 226, 174, 135),
3. die Herzfrequenz, die die Spannungsentwicklung pro Zeiteinheit bestimmt,
4. den Ruhestoffwechsel und
5. die äußere Herzarbeit - die vernachlässigt werden kann, da energetisch die Beschleunigungsarbeit gering ist und von der Druck-Volumenarbeit der Druck bereits im Parameter der Spannungsentwicklung enthalten ist.

Da nach FLECKENSTEIN (72b) der oxydative Ruhestoffwechsel nicht durch Beta-Rezeptoren beeinflußt wird, könnte die Verminderung des Sauerstoffverbrauchs nur über Beeinflussung der restlichen vier Parameter erfolgen.

Dabei ist zu berücksichtigen, daß den verbleibenden Parametern eine unterschiedliche Wertigkeit zukommt. So muß die Spannungsentwicklung um 83 % zunehmen (225), die Kontraktilität dagegen nur um 42 %, um den myokardialen Sauerstoffverbrauch um 50 % zu steigern. Dieser überragenden Bedeutung von Kontraktilitätsänderungen für den Sauerstoffverbrauch des Myokards ist es zuzuschreiben, daß von

einem sauerstoffverschwendenden Effekt der positiv inotropen Katecholaminwirkung gesprochen wurde (187, 209).

Gleichzeitig mit der positiv inotropen Wirkung wird durch Katecholamine aber auch über die positiv chronotrope Wirkung die Spannungsentwicklung pro Zeiteinheit vermehrt. Beta-Rezeptoren Blocker können nun über eine kompetitive Hemmung der positiv inotropen und positiv chronotropen Katecholaminwirkung den Sauerstoffbedarf des Herzens in Ruhe und unter Belastung herabsetzen.

Der günstige Effekt der Beta-Rezeptoren Blockade bei Angina pectoris - der in kritischen klinischen Studien für den bekanntesten Vertreter dieser Gruppe (Propranolol) nachgewiesen wurde (102, 162, 89, 106, 99, 129) - kann im wesentlichen auf das Abschirmen positiv inotroper und positiv chronotroper Katecholaminwirkungen bezogen werden. Dabei muß darauf hingewiesen werden, daß diese Feststellung vereinfachend ist. Wie komplex die Beeinflussung der Bilanz zwischen coronarem Sauerstoffangebot und myokardialen Sauerstoffverbrauch durch Beta-Rezeptoren Blocker ist, wird noch Gegenstand der Diskussion sein.

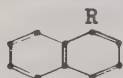
Neben den bereits genannten Beta-Rezeptoren Blockern, DCI - das wegen seiner ausgeprägten "intrinsic Beta-Stimulation" keinen Eingang in die Therapie fand - und Propranolol, wurde eine ganze Reihe weiterer Substanzen synthetisiert, die einen kompetitiven, selektiven und reversiblen Antagonismus gegenüber den adrenergen Beta-Rezeptoren aufweisen.

Gegenstand der vorliegenden Studie ist nun eine dem Propranolol nahestehende Substanz, deren pharmakologische Eigenschaften nachfolgend kurz skizziert werden sollen:

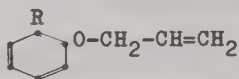
Pharmakologische Eigenschaften von Oxprenolol:

Oxprenolol (Trasicor^R, 1-Isopropylamino-3-(o-allyloxyphenoxy)-2-propanolol Hydrochlorid), eine von WILHELM und Mitarb. (245) synthetisierte Substanz, steht strukturell den beiden Beta-Rezeptoren Blockern Propranolol und Alprenolol nahe.

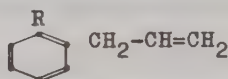
Propranolol:



Oxprenolol:



Alprenolol:



R: $CHOH-CH_2-NH-CH(CH_3)_2$

Zusammen mit DCI, Pronethalol, ICI 45,763 und Alprenolol gehört Oxprenolol zu der Gruppe von Beta-Rezeptoren Blockern, die eine membranstabilisierende Wirkung und einen betastimulierenden Eigeneffekt - nachgewiesen an reserpinisierten Katzen (39) - besitzen (71, 149). Charakteristische Eigenschaften einer spezifischen Beta-Blockade wie Hemmung der positiv inotropen, positiv chronotropen Katecholaminwirkung am Herzen, der broncholytischen Isoprenalinwirkung, Steigerung der pressorischen Adrenalinwirkung sowie eine Lipolysehemmung konnten in pharmakologischen Untersuchungen nachgewiesen werden (39). Vergleichende pharmakologische Studien wiesen Oxprenolol als potenten Beta-Rezeptoren Blocker aus (20, 149, 124, 42).

Oxprenolol zeigt eine deutliche lokalanästhetische Wirkung (39), die allerdings geringer ist als die von Propranolol. BARRETT (10) gibt die Dosisrelation Propranolol zu Oxprenolol für den gleichen lokalanästhetischen Effekt mit 1:3 und RAPER (189) mit 1:5 an.

Verschiedene Beta-Rezeptoren Blocker besitzen eine direkte negativ inotrope Eigenwirkung, die unabhängig von der spezifischen Beta-Blockade ist. Diese tritt zur indirekten "spezifischen" Kontraktilitätsminderung infolge Abschirmen

der positiv inotropen Katecholamineinflüsse hinzu. Die direkt negativ inotrope Eigenwirkung steht in Zusammenhang mit der Membran- (oder lokalanästhetischen-) Aktivität (65, 48, 139), wobei diese Korrelation jedoch nicht streng ist (10, 189, 160). Die durch einen Beta-Rezeptoren Blocker herbeigeführte Kontraktilitätsänderung ist damit die Resultante aus spezifischer Beta-Blockade, einer evtl. vorhandenen intrinsic Beta-Stimulation und dem Effekt einer gleichfalls nicht obligaten membranstabilisierenden Wirkung (10).

Der bei Oxprenolol vorhandene betastimulierende Eigeneffekt, der bei Propranolol fehlt, sowie die geringer ausgeprägte lokalanästhetische Wirkung würden somit die von einer Reihe von Autoren (163, 165, 166, 39, 149) gefundene geringere Kontraktilitätsminderung nach Oxprenolol - verglichen mit Propranolol - verständlich machen.

Diese Befunde suggerieren eine größere therapeutische Breite von Oxprenolol, so daß das Risiko einer iatrogen induzierten Herzinsuffizienz bei den zur Angina pectoris Behandlung erforderlichen hohen Dosen niedriger wäre.

Vorliegende Studie will nun versuchen, nach den von P. MARTINI gegebenen Richtlinien der therapeutisch-klinischen Forschung (150) den Wirkungsnachweis dieses Pharmakons bei Angina pectoris zu erbringen, wobei auch insbesondere auf die methodischen Probleme einzugehen sein wird.

B. Methodik und Ergebnisse

I. Krankengut

a) klinische Studie

An der klinischen Studie nahmen 33 Patienten (26 Männer, 7 Frauen) im Alter von 39 - 75 Jahren (durchschnittliches Alter: 57,7 Jahre) teil (Tab. 1).

15 dieser Patienten gaben an, einen Myokardinfarkt erlitten zu haben, 13 davon mit sicheren elektrokardiographischen Residuen und die zwei verbleibenden mit komplettem Linkschenkelblock. Bei einer Patientin (Nr. 13) wurde nach dem Ekg der Verdacht auf einen durchgemachten rudimentären Infarkt geäußert, ohne daß ein Infarktereignis bekannt war.

Charakteristische Angina pectoris Anfälle bestanden durchschnittlich 3,6 Jahre (3 Monate - 12 Jahre). Bei allen Patienten konnten diese Anfälle mit Regelmäßigkeit durch körperliche Belastungen eines bestimmten Ausmaßes ausgelöst werden. Wesentlich seltener und nicht mit der gleichen Gesetzmäßigkeit gingen bei 18 Patienten den Anfällen auch Aufregungen voraus - 9 Patienten dieser Gruppe hatten eine arterielle Hypertension. 20 Patienten gaben an, auch gelegentlich Anfälle ohne erkennbare äußere Anlässe bekommen zu haben, 8 Patienten davon nachts, und zwar 5 vorwiegend in den frühen Morgenstunden. In der Gruppe der Patienten mit den nächtlichen Anfällen befanden sich 6 mit arterieller Hypertension. Auch von den verbleibenden 12 Patienten, die hin und wieder Anfälle aus heiterem Himmel bekommen hatten, gehörten 8 zu den Patienten mit arterieller Hypertension. Zu den seltener auslösenden Momenten gehörten nach den anamnestischen Angaben Kälteexposition (3 Pat.), voluminöse Mahlzeiten (3 Pat.). Ein Patient klagte

schließlich noch über Anfälle, die sich im Rahmen sporadisch auftretender Tachykardien einstellten - diese Tachykardien ließen sich allerdings nicht objektivieren. 30 Patienten lokalisierten den Schmerz retrosternal, 3 klagten über Schmerzen in der linken Brust. 30 Patienten gaben eine Ausstrahlung des Schmerzes an, 27 mal vorwiegend in die linke Schulter und den linken Arm, 5 mal in die rechte Schulter, 3 mal in den Hals und einmal auch in den Rücken.

Die durch körperliche Anstrengung ausgelösten Anfälle hielten bei allen Patienten nach Beendigung der Belastung nur wenige Minuten an (maximal 5 min). Auch Schmerzanfälle, die anlässlich anderer Umstände auftraten, dauerten nur bei 3 Patienten länger als 15 min an. Hierzu zählten die Patienten Nr. 6 und 30 - über die weiter unten berichtet wird - ferner ein Patient mit Hypertension. Bei 31 Patienten sprachen die Anfälle gut auf Nitroglycerinapplikation an.

Der Schmerzcharakter wurde überwiegend als brennend oder dumpf beschrieben, 19 der Patienten gaben ferner ein Beklemmungsgefühl an. Nur bei 5 Patienten stand ein deutliches Angstgefühl (angor animi) im Vordergrund. Die tägliche Anfallshäufigkeit des Kollektivs lag nach den anamnestischen Angaben bei durchschnittlich 4 - 5 Anfällen pro Tag.

Nur bei 2 Patienten konnte ein unauffälliges Ruhe-Ekg registriert werden. 13 mal fanden sich Infarktresiduen, einmal wurde ein rudimentärer Vorderwandinfarkt vermutet. Viermal waren Schenkelblockbilder zu beobachten (1 Rechtsschenkelblock, 3 Linksschenkelblöcke). Die übrigen 13 Patienten zeigten linkspräcordiale Repolarisationsstörungen vom Innenschichttyp. 10 Patienten boten Linkshypertrophiezeichen, bei einem Patienten konnten polytope

ventrikuläre Extrasystolen und bei einem weiteren eine anfallsweise Tachyarrhythmia absoluta registriert werden (s. Tab. 2).

Im Belastungs-Ekg traten bei 21 Patienten eindeutig pathologische Belastungsreaktionen (Definition s.u.) auf, eine weitere Patientin (Nr. 6) bot während eines Anfalls eine reversible ST-Senkung von 0,5 mV (horizontal) in Abl. V₄. Bei den 4 Schenkelblockbildern konnte naturgemäß ein Belastungs-Ekg nicht zur Diagnose der coronaren Durchblutungsstörungen herangezogen werden. Bei 5 Patienten war es nicht möglich, die bei der Arbeitsbelastung auftretenden Endstreckenveränderungen mit Sicherheit als ischämische zu interpretieren, da infolge Digitalismedikation falsch positive Ergebnisse nicht mit Sicherheit auszuschließen waren. Bei 2 Patienten wurde keine Belastungsprüfung durchgeführt, bei Patientin 13 wegen der Schwere der Anfälle, Patient Nr. 4 brach wegen einer Belastungsdyspnoe die Belastung vorzeitig ab.

Die Begleitkrankheiten dieser Gruppe sind Tabelle 3 zu entnehmen. Hervorzuheben ist die Häufung von arterieller Hypertension (n = 19), 3 Patienten litten unter arteriellen Durchblutungsstörungen in anderen Organgebieten. An Risikofaktoren ließ sich eine manifeste diabetische Stoffwechselstörung bei 6 Patienten - 3 waren insulinbedürftig - ermitteln, und bei 3 weiteren Patienten lag nach Ausfall der oralen Glucosebelastung eine subklinische diabetische Stoffwechselstörung vor. 18 Patienten gaben einen Nikotinabusus in der Anamnese (mehr als 10 Zigaretten p.d.) an. Ein Patient kam mit den klinischen Zeichen der Linksherzinsuffizienz zur Aufnahme (Nr. 4), bei einem weiteren Patienten war ein III. Herzton zu auskultieren, ohne daß andere Zeichen einer Herzinsuffizienz nachgewiesen werden konnten.

b) akuter Versuch

41 Patienten (38 Männer, 3 Frauen) im Alter von 31 bis 68 Jahren nahmen an der Belastungsprüfung teil (Durchschnittsalter 54,2 Jahre) (s. Tab. 4). 14 Patienten aus diesem Kollektiv waren gleichzeitig an der klinischen Prüfung beteiligt. 28 Patienten gaben an, einen Myokardinfarkt durchgemacht zu haben, 27 hatten elektrokardiographische Infarktresiduen.

Die Patienten litten seit durchschnittlich 2,7 Jahren (6 Monate - 8 Jahre) an charakteristischen Angina pectoris Anfällen. Auch bei diesen Patienten konnten die Anfälle stets durch körperliche Anstrengungen eines bestimmten Ausmaßes provoziert werden. 21 Patienten gaben an, daß Anfälle auch hin und wieder nach Aufregungen auftraten. Bei 6 Patienten löste Kälteexposition Schmerzen aus. 9 mal traten Anfälle auch ohne erkennbare äußere Anlässe auf, davon 2 mal nachts.

35 Patienten lokalisierten den Schmerz retrosternal, 6 linksthorakal. 26 Patienten gaben eine Schmerzausstrahlung an, 20 davon vorwiegend in die linke Schulter und den linken Arm, 4 in die rechte Schulter und den rechten Oberarm, 4 in die Halsregion.

Auch in diesem Kollektiv hielten die durch körperliche Belastung ausgelösten Schmerzen nach Ende der Anstrengung nur kurze Zeit an (maximal 5 min). 32 Patienten gaben einen günstigen Einfluß von perlingual verabreichtem Nitroglycerin an, die Schmerzen klangen nach der Gabe entweder rascher ab oder konnten durch prophylaktische Einnahme vor bestimmten körperlichen Belastungen vermieden werden. Auch hier beschrieben die meisten Patienten die Schmerzqualität als dumpf oder brennend. 18 Patienten gaben an, bei den Anfällen nicht durchatmen zu können,

schilderten also ein Beklemmungsgefühl. Spontan bezeichneten die meisten von ihnen dieses Gefühl als Atemnot, so daß erst durch gezielte Fragen eine echte Belastungs-dyspnoe ausgeschlossen werden konnte.

Nur ein Patient dieses Kollektivs hatte ein unauffälliges Ruhe-Ekg. Bei 28 Patienten waren elektrokardiographische Infarktresiduen nachzuweisen, die verbleibenden Patienten hatten sämtlich linkspräcordiale Repolarisationsstörungen vom Innenschichttyp ($n = 11$). 8 mal fanden sich ausgeprägte Linkshypertrophiezeichen im Ekg. Alle Patienten boten unter einer standardisierten Belastung (32 mal doppelter Two Step Test nach MASTER und 9 mal Fahrradergometrie im Liegen) eine pathologische Belastungsreaktion (s. Tab. 5).

Die Begleitkrankheiten sind Tabelle 6 zu entnehmen. 19 mal bestand eine arterielle Hypertension, 8 mal lagen schwere periphere Durchblutungsstörungen vor. 6 Patienten litten an einer manifesten diabetischen Stoffwechselstörung, die nur einmal insulinbedürftig war. 3 mal konnte nach dem Ausfall der oralen Glucosebelastung auf das Vorliegen einer subklinischen diabetischen Stoffwechselstörung geschlossen werden. Bei 13 Patienten lag das Serumcholesterin über 300 mg%, 25 Patienten gaben an, früher stark geraucht zu haben.

II. Auswahl der Patienten und Versuchsdurchführung

a) klinische Studie

- individuell-therapeutischer Vergleich im
Einfach-Blindversuch -

Sämtliche Patienten der klinischen Prüfung befanden sich vor Beginn der Studie länger als eine Woche in stationärer Behandlung. In dieser Zeit erfolgte die allgemeine Diagnostik. Die Patienten, die bei der Klinikeinweisung nicht digitalisiert waren oder die wegen der Durchführung eines Belastungsversuchs (s.u.) eine Digitalispause eingehalten hatten, wurden vor Beginn der Studie mit einem Digoxinpräparat schnelllaufesättigt (entweder Novodigal^R oder Lanicor^R). 3 Patienten standen während der Studie unter Raubasinmedikation, 13 erhielten Antihypertensiva. Die Einstellung auf Antihypertensiva war in allen Fällen vor Beginn der Studie erfolgt, deren Dosierung wurde während der Studie beibehalten. Psychopharmaka wurden nicht verabreicht.

Die Patienten waren darüber aufgeklärt worden, daß sie an der klinischen Prüfung eines neuen Pharmakons zur Behandlung der Angina pectoris teilnahmen, es wurde ihnen jedoch verschwiegen, daß auch Placeboperioden vorgesehen seien.

Die Dauer der einzelnen Prüfperiode betrug eine Woche. Alternierend begannen die Patienten entweder mit Placebo- oder Verummedikation. Bei 10 Patienten war es wegen der Befristung der stationären Behandlung nur möglich, eine Verum- mit einer Placeboperiode zu vergleichen. Über die weitere Aufteilung gibt Tabelle 7 Aufschluß. Bei einer täglichen Besprechung wurden Anfallshäufigkeit, Schmerzintensität und Nitroglycerinverbrauch (Nitrolingual^R rot) vom Vortag protokolliert. Die Angaben der Schmerzintensität sollten eine subjektive Benotung beinhalten (1 - 6), wobei die Patienten darauf hingewiesen wurden, daß beim

Beginn nicht der Absolutwert der Note entscheidend sei, sondern daß es darum gehe, im Verlauf der Therapie Änderungen in der Schwere der Anfälle zu erfassen. Die Note 6 sollten sie den schwersten Anfällen vorbehalten, die sie erlebten, während Note 1 den leichtesten Schmerzempfindungen erteilt werden sollte. Bei der abschließenden Beurteilung dieses Parameters wurden nur die Patienten berücksichtigt, die unter der Verumapplikation eine Mindestanzahl von Schmerzanfällen p.d. aufwiesen - mehr als einen Anfall p.d.

Ferner mußten die Patienten angeben, unter welchen Umständen und zu welcher Tageszeit es zum Auftreten der Schmerzen gekommen war, so daß evtl. Korrekturen in der Verteilung der Tagesdosis vorgenommen werden konnten. Auch die täglich zurückgelegte Wegstrecke mit Steigungen und Gehzeit wurde protokolliert, sowie Basisblutdruck (nach 10 min Sitzen) und Pulsfrequenz gemessen. Bei einer kurzen klinischen Untersuchung wurde 3 mal in jeder Woche auf das Auftreten kardialer Dekompensationszeichen geachtet.

Die Applikation der Wirksubstanz erfolgte in Tablettenform mit einer Tagesdosis von 4 x 60 mg, wobei die den Wirkstoff enthaltenden Tabletten sich weder in Form, Farbe noch Geschmack von der Placebocharge unterschieden. Diese Aufteilung wurde, auch wenn es das zeitliche Auftreten der Anfälle unzweckmäßig erscheinen ließ, für jeweils eine zueinandergehörende Placebo- und Verumperiode beibehalten, erst dann konnte eine Änderung im Einnahmemodus erfolgen. Ein Patient mit chronischer Bronchitis erhielt zunächst eine niedrigere Dosierung (120 mg p.d. für 4 Wochen), in der 3. Verumperiode konnte die Dosierung auf 180 mg erhöht werden.

Bei einem Patienten mußte in der 2. Verumperiode die Tagesdosis auf 120 mg gesenkt werden, da er unter der vollen

Dosis über Schwindelerscheinungen klagte. Bei einem weiteren Patienten war in der 2. Verumperiode eine Dosissteigerung auf 280 mg p.d. erforderlich, um Beschwerdefreiheit zu erzielen.

Die perlinguale Applikation von Nitroglycerin war den Patienten erlaubt. Sie wurden jedoch gebeten, dieses Pharmakon - wie es einige gewohnt waren - nicht prophylaktisch vor bestimmten körperlichen Belastungen einzunehmen. Bei schweren Anfällen, die nicht durch Ruhe und Nitroglycerin kupiert werden konnten, war die Gabe von Analgetika erlaubt. Nur 15 Patienten des klinischen Versuchs nahmen an der Belastungsprüfung teil. Da der akute Versuch primär nicht in die Studie eingeplant war, konnte erst seit November 1969 konsequent jeder in Frage kommende Patient dem akuten Versuch zugeführt werden.

Die Gründe für die Auswahl von nur 15 Patienten für die klinische Prüfung aus 41 Patienten des akuten Versuchs werden weiter unten dargelegt.

b) akuter Versuch

Als Belastungsprüfung wurde bei 32 Patienten der doppelte Two Step nach MASTER gewählt. Hier ist die Voraussetzung erfüllt, daß die physikalische Belastung reproduzierbar ist (120, 130, 151, 121). Zum anderen ist die Prüfung ohne größeren apparativen und zeitlichen Aufwand einfach durchführbar. Ein weiterer Vorteil war der, daß ein Vergleichstest bei allen Patienten zur Verfügung stand, der routinemäßig bei Patienten mit Angina pectoris, bei denen keine erkennbaren Kontraindikationen (frischer Infarkt, Herzinsuffizienz etc.) vorlagen, im Rahmen der Aufnahme-

untersuchung erstellt wurde. Der eigentliche Test fand an einem der nächsten Vormittage statt.

Bei den Patienten mit ungeraden Zahlen (1, 3, 5 etc.) wurde folgender modus procedendi gewählt: Vor dem Leerversuch hielten die Patienten eine Stunde Bettruhe ein. 10 min vor dem Test wurden 5 ml physiologische NaCl-Lösung i.v. injiziert. Der Leerversuch fand in der Zeit zwischen 10 und 11 Uhr vormittags statt. Eine Stunde nach dem Leerversuch wurde der Medikamentenversuch durchgeführt. In der Zwischenzeit waren die Patienten gehalten, wieder zu Bett zu gehen. 10 min vor dem Medikamentenversuch wurden 5 mg Trasicor^R in 2 ml physiologischer NaCl-Lösung injiziert. Den Patienten war mitgeteilt worden, daß zwei verschiedene Medikamente zur Angina pectoris Behandlung getestet werden sollten. Sie wurden gebeten, auf das Auftreten von Schmerzen und/oder Atemnot bei der Belastung zu achten, so daß im Anschluß an die beiden Versuche die subjektive Reaktion protokolliert werden könne.

Bei den Patienten mit geraden Zahlen (2, 4, 6 etc.) wurden Leerversuch und Medikamentenversuch in umgekehrter Reihenfolge durchgeführt. Bei dem Wirkungsüberhang des i.v. injizierten Pharmakons war es nicht möglich, den Test vollständig an einem Tag stattfinden zu lassen. Bei ihnen wurde nach einer einstündigen Bettruhe am ersten Tag der Belastungsversuch 10 min nach vorheriger Injektion von 5 mg Trasicor^R in 2 ml physiologischer NaCl-Lösung unternommen. Diese Prüfung fand stets vormittags statt. Um die gleiche Zeit ging dann am nächsten Tag der Leerversuch - auch nach einer Bettruhe von einer Stunde und 10 min nach Injektion von 5 ml physiologischer NaCl-Lösung i.v. vor sich.

In der ersten Gruppe wurde der Medikamentenversuch nur an Patienten durchgeführt, bei denen das Ausmaß der

ischämischen ST-Senkung im Leerversuch quantitativ der ST-Senkung im Two Step Test bei der Aufnahmeuntersuchung entsprach. Auch in der zweiten Gruppe wurden Patienten eliminiert, wenn die Belastungsreaktion im Leerversuch nicht quantitativ dem Endstreckenverhalten bei der Aufnahmeuntersuchung entsprach. Keiner der Patienten, die an dem Test teilnahmen, hatte zu dieser Zeit Digitalis eingenommen oder stand unter abklingender Digitaliswirkung. Bei Patienten, die bereits digitalisiert zur Klinkaufnahme kamen - es handelt sich stets um Digoxinpräparate - wurde nach einer Woche Digitalispause die Belastungsprüfung wiederholt. Fanden sich auch jetzt noch die Kriterien einer pathologischen Belastungsreaktion im Ekg, so wurde an einem der nächsten Tage die eigentliche Belastungsprüfung nach obigem Modus durchgeführt. Häufig erlaubte dann die Befristung des stationären Aufenthaltes nicht mehr, die Patienten noch in die klinische Studie einzubeziehen ($n = 6$).

Nur 13 aus diesem Kollektiv von 32 Patienten nahmen an der klinischen Prüfung teil. So wurden z.B. 4 Patienten, die an der Belastungsprüfung teilnahmen, wegen schwerer arterieller Durchblutungsstörungen nicht in die klinische Prüfung einbezogen, da FROHLICH über Komplikationen bei Beta-Rezeptoren Blocker Behandlung dieser Patienten berichtet hatte (77). Auch Patienten mit zu geringer Anfallshäufigkeit nahmen zwar an der Belastungsprüfung, nicht aber am klinischen Versuch teil ($n = 8$). Auch ein Patient mit ausgeprägtem oberem Quadrantensyndrom wurde nur zum Belastungstest zugelassen.

Bei 9 Patienten erfolgte eine Fahrradergometerbelastung im Liegen. Im Leerversuch wurde, von einer niedrigen Belastungsstufe ausgehend - die Wahl der niedrigsten Belastungsstufe richtete sich nach den Angaben des Patienten, bei welchen Alltagsbelastungen seine Schmerzen auftraten -

jeweils 6 min belastet. Traten bei dieser Belastung keine Beschwerden auf und bildeten sich keine ischämischen Ekg-Veränderungen aus, wurde nach einer Pause von 10 min eine höhere Belastungsstufe (20 Watt höher) gewählt. Mehr als 2 Belastungsstufen waren bei keinem der neun Patienten erforderlich, um eine Angina pectoris auszulösen. 5 min vor diesem Leerversuch waren 5 ml physiologische NaCl-Lösung i.v. injiziert worden.

Die Belastungsprüfung fand jeweils vormittags nach einer Bettruhe von 1 Stunde Dauer statt. Nach Beendigung des Leerversuchs hielten die Patienten erneut eine Bettruhe von 1 Stunde Dauer ein, um danach am eigentlichen Medikamentenversuch teilzunehmen. 5 min nach der Injektion von 5 mg Oxprenolol in 2 ml physiologischer NaCl-Lösung wurde der Medikamentenversuch bei der gleichen Belastungsstufe wie im Leerversuch begonnen und die Belastung bis zu der Stufe gesteigert, bei der im Leerversuch Schmerzen aufgetreten waren. Bei den 3 Patienten, bei denen sich im Leerversuch bereits auf der 1. Belastungsstufe Schmerzen und ischämische Ekg-Veränderungen eingestellt hatten, konnte die Belastung jetzt noch um eine Stufe gesteigert werden. In allen Fällen war die Prüfung also spätestens 30 min nach der Injektion von Placebo oder Verum abgeschlossen. Auch bei dieser Prüfung wurden die Patienten wieder angehalten, ihre Beschwerden zu Protokoll zu geben. Von den 9 Patienten dieser Gruppe nahmen nur 2 gleichzeitig an der klinischen Prüfung teil. 5 Patienten konnten wegen des seltenen Auftretens der Angina pectoris Anfälle nicht in die klinische Studie einbezogen werden, bei einem weiteren Patienten verbot es sich wegen der begrenzten Verweildauer, und bei einem Patienten schließlich war die klinische Symptomatik mehr durch ein oberes Quadrantensyndrom als durch seine coronaren Durchblutungsstörungen bestimmt.

III. Ergebnisse

a) klinische Studie

1. Anfallshäufigkeit

In den Oxprenololperioden war bei 27 Patienten die Anfallshäufigkeit signifikant vermindert (T-Test zur Prüfung des Unterschiedes von Mittelwerten kleiner, voneinander unabhängiger Stichproben (150, p. 116)), 19 mal mit einer Sicherheitsschranke von $p < 0,001$, 7 mal $p < 0,01$ und 1 mal mit $p < 0,05$. Konkret bedeutet dies, daß 24 Patienten unter dem Einfluß von Oxprenolol weniger als halb so viel Anfälle als in den Placeboperioden erlitten, davon waren 7 Patienten nahezu beschwerdefrei geworden (weniger als 2 Anfälle pro Woche) (s. Tab. 8).

Bezogen auf das Gesamtkollektiv verminderte sich die tägliche Anfallshäufigkeit unter Oxprenolol um 66,2 %. Auch hier ergab sich nach dem Test zur Prüfung des Unterschiedes der Mittelwerte zweier miteinander verbundener Stichproben eine Signifikanz ($p < 0,001$ für $t = 8,84$) (150, p. 119).

Das Verhalten der Mittelwerte der täglichen Anfallshäufigkeit unter Oxprenololeinfluß und unter Placebo ist graphisch in Abb. 7 dargestellt. Die Versuchsanordnung - d.h. der Beginn mit Verum oder Placebo - ist ohne erkenntlichen Einfluß auf dieses Resultat (s. Tab. 7 b).

Lediglich bei einem Patienten war unter Verumapplikation eine mit $p < 0,05$ statistisch signifikante Zunahme der Anfallshäufigkeit zu verzeichnen (Pat. Nr. 2).

Als Beispiel einer besonders eindrucksvollen Besserung der Anfallshäufigkeit sei Patientin Nr. 6 genannt:

Kasuistik: Die 61-jährige Patientin hatte 6 Monate vor der Prüfung einen Herzinfarkt erlitten. Seit dieser Zeit traten 2 - 4 Anfälle p.d. auf, die insbesondere durch geringe körperliche Belastungen ausgelöst wurden, sich gelegentlich jedoch auch in Ruhe einstellten. Die Schmerzen waren vorwiegend retrosternal lokalisiert und strahlten in den ganzen Thorax aus. Der Schmerzcharakter wurde als brennend geschildert, ging mit Beklemmungsgefühl einher. Hin und wieder steigerte sich die Intensität zu einem Vernichtungsgefühl. Bei einem Angina pectoris Anfall wurde eine ST-Senkung in V_4 von 0,5 mV registriert, während sich im anfallsfreien Zustand lediglich die Residuen des durchgemachten Hinterwandinfarktes sowie eine T-Abflachung in den linkspræcordialen Brustwandableitungen darstellten. An Risikofaktoren für die zugrunde liegende coronare Gefäßerkrankung fand sich bei der Patientin eine insulinbedürftige diabetische Stoffwechselstörung und - als Indiz einer Fettstoffwechselstörung - ein auf 313 mg% erhöhtes Serumgesamtcholesterin.

In den beiden Verumperioden (1. und 3. Woche) hatte die Patientin nur 3 Angina pectoris Anfälle, die nach Nitro-lingual^R-Applikation sofort abklangen. Sie konnte zweistündige Spaziergänge mit mäßigen Steigungen bewältigen, während sie vor der Krankenhauseinweisung jede vergleichbare Anstrengung ängstlich gemieden hatte.

In der Placeboperiode (2. Woche) stellten sich wieder tägliche Anfälle ein ($\bar{x} = 4,14$), die z.T. so intensiv waren, daß Nitrolingual^R keine Besserung brachte und zusätzlich Analgetika verabfolgt werden mußten. Diese Anfälle traten bereits bei den geringsten körperlichen Belastungen auf, so daß die Patientin das Krankenhaus nicht zu Spaziergängen verlassen konnte.

In Einzelfällen schienen Einnahmemodus und Dosierung nicht ohne Einfluß auf die Anfallshäufigkeit. Dies sei an zwei Beispielen demonstriert:

Kasuistik:

- a) Der 68-jährige Patient (klin. Prüfung Nr. 28) mit charakteristischer Belastungsangina gab an, in der ersten Verumperiode 5 Angina pectoris Anfälle gehabt zu haben, und zwar jeweils gegen Ende (zwischen 10 und 11 Uhr) seines morgendlichen Spazierganges. Vergleichbare Wegstrecken wurden jedoch beim Nachmittags-spaziergang (gegen 16 Uhr) beschwerdefrei toleriert.

Die Berücksichtigung des Einnahmemodus (Einzeldosen à 60 mg um 7, 11, 15 und 18 Uhr) legte die Annahme nahe, daß beim morgendlichen Spaziergang - etwa 3 - 4 Stunden nach Einnahme der ersten Tagesdosis - kein optimaler Schutz mehr gewährleistet war, während der Wirkspiegel beim Nachmittagsspaziergang - 1 Stunde nach Einnahme der 3. Tagesdosis - noch ausreichte, um eine Belastungsangina zu verhüten.

Das Schwinden dieser Anfälle in der 2. Verumperiode schien diese Interpretation zu stützen. In dieser 2. Verumperiode war nämlich die morgendliche Dosis auf 80 mg zuungunsten der 18 Uhr-Dosis erhöht und die Einnahme auf 8 Uhr verlegt worden.

- b) Bei diesem 59-jährigen Patienten (klin. Prüfung Nr. 31) wurden in der ersten Woche unter Oxprenololmedikation (240 mg p.d., verteilt auf 4 Einzeldosen) 10 Angina pectoris Anfälle registriert. An 6 Tagen dieser Periode wurde der Patient durch Anfälle in den frühen Morgenstunden aus dem Schlaf geweckt. Steigerung der Tagesdosis auf 280 mg, wobei die letzte Einzeldosis (80 mg) unmittelbar vor dem Einschlafen appliziert wurde,

brachte in der 2. Verumperiode ein Schwinden dieser Anfälle.

Ein Vergleich der anamnestisch angegebenen Anfallshäufigkeit mit der Zahl der Anfälle in den Placeboperioden ergab eine gute Übereinstimmung. Die tägliche Anfallshäufigkeit betrug für das Gesamtkollektiv nach den anamnestischen Angaben der Patienten 4,58 ($\bar{x}$) p.d. und lag in den Placeboperioden bei 3,96 p.d., wick also nur um 14 % ab (s. Tab. 9).

Eine Aufschlüsselung nach Beginn mit Verum oder Placebo zeigte eine größere Abweichung (19 % geringer) für die Gruppe, die zuerst unter Placebomedikation stand, gegenüber 8 % bei der Gruppe, die mit Verum begann. Möglicherweise spiegelt sich hier eine Placeboreaktion wider, andererseits sind natürlich derartige quantitative Angaben zur Anamnese nicht zuverlässig und mögen in einem Fall durch Aggravieren und in einem anderen Falle durch eine Dissimulation verfälscht sein.

2. Nitroglycerinkonsum (s. Tab. 10)

Der Verminderung der Anfallshäufigkeit in den Verumperioden ging auch eine Abnahme des Nitroglycerinkonsums (Nitrolingual^R rot) parallel. Von 27 Patienten, die regelmäßig Nitroglycerin bei ihren Anfällen einnahmen, war bei 21 Patienten die tägliche Menge bei Gabe von Oxprenolol signifikant geringer als unter Placebomedikation. Nach dem T-Test zur Prüfung des Unterschiedes von Mittelwerten kleiner, voneinander unabhängiger Stichproben (150, p. 116) lag die Sicherheitsschranke 17 mal bei $p < 0,001$, 2 mal bei $p < 0,01$ und 2 mal bei $p < 0,05$. Eine Zunahme des Nitroglycerinkonsums unter Verumapplikation war in keinem

Fall zu verzeichnen. Für das Gesamtkollektiv errechnete sich eine Abnahme des täglichen Nitroglycerinverbrauches um 76 % in den Verumperioden. Auch hier ergab sich nach dem Test zur Prüfung des Unterschiedes des Mittelwertes zweier miteinander verbundener Stichproben eine Signifikanz ($p < 0,001$ für $t = 8,3$).

Das Verhalten der Mittelwerte des täglichen Nitroglycerinkonsums unter Oxprenololeinfluß und in den Placeboperioden ist graphisch in Abb. 7 dargestellt.

3. Anfallsintensität (s. Tab. 11)

Wurde bei den Patienten, die mehr als einen Anfall täglich unter Verumapplikation hatten, die Anfallsintensität der Verum- mit der Placeboperiode verglichen, so ergab sich übereinstimmend eine geringere Anfallsintensität unter Oxprenololeinfluß ($p < 0,01$).

4. Belastungstoleranz

Die verminderte Anfallshäufigkeit war nur bei einem Patienten (Nr. 4) mit einer stärkeren körperlichen Schonung in der Verumperiode in Zusammenhang zu bringen.

Kasuistik: Dieser 63-jährige Patient litt seit 4 - 5 Jahren an belastungsabhängig auftretenden retrosternalen Schmerzen, die in die linke Schulter ausstrahlten und nach Abbruch der Belastung rasch schwanden. Zur Klinikaufnahme führte eine neu zu den Schmerzen hinzugetretene Kurzatmigkeit. Ein Infarktereignis wurde anamnestisch nicht angegeben. Bei der Aufnahmeuntersuchung fanden

sich die Zeichen einer Linksherzinsuffizienz. Elektrokardiographisch lag ein Potentialverlust im antero-septalen Bereich vor. Eine Belastungsprüfung wurde wegen Dyspnoe vorzeitig abgebrochen, eine pathologische Belastungsreaktion im Ekg war zu diesem Zeitpunkt nicht nachweisbar. Unter einer Glykosidtherapie schwanden zwar die auskultatorischen Zeichen der Stauungsbronchitis, unvermindert konnte jedoch ein dritter Herzton wahrgenommen werden, während sich die subjektiven Beschwerden nur gering besserten.

Im klinischen Versuch waren in der ersten Woche unter Oxprenololapplikation die Angina pectoris Anfälle signifikant ($p < 0,05$) seltener als in der nachfolgenden Placeboperiode. Da die Belastungsdyspnoe jedoch erst in dieser 2. Woche deutlich abnahm, waren jetzt ausgedehntere Spaziergänge möglich, so daß hieraus eine Zunahme der Anfallshäufigkeit resultierte.

Interpretation: Der Zeitpunkt der Rekompensation war bei Beginn der Verumperiode noch nicht erreicht und wurde durch die kontraktilitätsmindernde Wirkung der Beta Blockade weiter hinausgeschoben. Erst in der Placeboperiode trat dann die Belastungsdyspnoe so weit zurück, und das in erster Linie durch den Lufthunger beeinflusste Befinden des Patienten besserte sich erheblich. Daß bei der jetzt möglichen Steigerung der körperlichen Aktivität häufiger Angina pectoris Anfälle ohne Atemnot auftraten, nahm er gern in Kauf, da er diese Sensationen seit mehr als 4 Jahren kannte und offensichtlich gelernt hatte, mit ihnen zu leben.

Ein Vergleich der protokollierten täglichen Wegstrecke mit Berücksichtigung der bewältigten Steigungen und der Spaziergangsdauer erlaubte für die verbleibenden 30 Patienten - die die klinische Studie beendeten - die Aussage, daß die

Abnahme der Anfallshäufigkeit unter Oxprenolol nicht durch verminderte körperliche Aktivität herbeigeführt worden war. Diese war im Gegenteil bei 6 Patienten infolge Steigerung der Belastungstoleranz (s. Patientin Nr. 6) in den Verumperioden besonders eindrucksvoll vermehrt.

5. Verhalten von Pulsfrequenz und Blutdruck (s. Tab. 12)

Die Pulsfrequenz lag bei 15 Patienten unter Oxprenolol-einfluß signifikant niedriger als in den Placeboperioden - 7 mal mit einer Sicherheitsschranke $p < 0,001$, 4 mal mit einem $p < 0,01$ und 4 mal mit einem $p < 0,05$ (T-Test zur Prüfung des Unterschiedes von Mittelwerten kleiner, voneinander unabhängiger Stichproben). Die mittlere Pulsfrequenz betrug für das Gesamtkollektiv in den Placeboperioden 81,6/min und sank in den Verumperioden auf 71,1/min. Dieser Abfall von 12,8 % konnte statistisch mit einer Sicherheitsschranke $p < 0,001$ gesichert werden (T-Test zur Prüfung des Unterschiedes der Mittelwerte zweier miteinander verbundener Stichproben).

Auch der systolische Blutdruck sank bei 11 Patienten unter Oxprenolol signifikant ab - 1 mal mit $p < 0,001$, 4 mal $p < 0,01$ und 6 mal $p < 0,05$ (T-Test zur Prüfung des Unterschiedes von Mittelwerten kleiner, voneinander unabhängiger Stichproben).

Für das Gesamtkollektiv lag der systolische Blutdruck in den Verumperioden im Mittel um 8,8 % niedriger als in den Placeboperioden (148,2 mm Hg unter Placebo, 135,2 mm Hg unter Verum). Dieser Unterschied ließ sich statistisch nicht sichern.

Der diastolische Blutdruck war nur bei 3 Personen unter Oxprenolol signifikant niedriger als unter Placebo -

2 mal $p < 0,05$ und 1 mal $p < 0,01$ (T-Test zur Prüfung des Unterschiedes von Mittelwerten kleiner, voneinander unabhängiger Stichproben). Der Mittelwert für das Gesamtkollektiv betrug in den Placeboperioden 80,4 und unter Verum 76,4 mm Hg - auch diese Differenz war statistisch nicht signifikant.

6. Nebenwirkungen

Subjektive Mißempfindungen traten gleichermaßen unter Verum- wie unter Placebomedikation auf. Die Art und Häufigkeit ihres Auftretens ist aus nachfolgender Tabelle ersichtlich:

	Placebo	Oxprenolol
Schweißausbrüche	-	3 Pat.
Schwindel	2 Pat.	3 Pat.
Kopfschmerzen	2 Pat.	1 Pat.
Müdigkeit	-	1 Pat.
Benommenheit	1 Pat.	-

Über Schweißausbrüche, die bei körperlicher Belastung auftraten, wurde nur unter Verumapplikation geklagt. Bei einem Patienten schwanden die unter Oxprenolol aufgetretenen Schwindelanfälle, nachdem in der 2. Verumperiode die tägliche Dosis auf 120 mg reduziert worden war.

Bei einem Patienten wurde in einer Verumperiode eine AV-Blockierung I. Grades beobachtet.

Bei Patient Nr. 30 trat am 2. Tag der klinischen Studie unter Verumapplikation ein ausgedehnter Vorderwandinfarkt ein, so daß der Versuch abgebrochen werden mußte.

Kasuistik: der 57-jährige übergewichtige Patient litt seit einem Jahr an retrosternalen Schmerzen, die belastungsabhängig auftraten und dann nach Ende der Belastung rasch wieder abklangen. Nur wenn diese Beschwerden im Rahmen einer Aufregung oder auch (sehr selten) ohne erkennbaren äußeren Anlaß auftraten, konnten sie länger anhalten. Zur Krankenhauseinweisung hatten eine Steigerung der Anfallshäufigkeit und der Intensität geführt.

Im Ruhe-Ekg fanden sich Hinweise für eine Linkshypertrophie mit schweren Erregungsrückbildungsstörungen in den linkspräcordialen Brustwandableitungen. Beim Two Step Test trat eine ausgeprägte pathologische Belastungsreaktion mit Zunahme der horizontalen ST-Senkung in V_4 um 0,2 mV ein. Es bestand eine arterielle Hypertension mit RR-Werten um 200 mm Hg systolisch.

Am 2. Tag der klinischen Studie traten dann schwerste Schmerzzustände auf, die die Applikation von Opiaten notwendig machten. Auffallend war ein erheblicher Anstieg des systolischen und des diastolischen Blutdrucks auf 230/150 mm Hg, so daß sich die Frage stellte, ob eine Potenzierung der vasopressorischen Adrenalinwirkung durch die Beta Blockade hier eine Rolle spielte (224).

Elektrokardiographisch fand sich ein R-Verlust in den rechtspräcordialen Brustwandableitungen sowie eine monophasische ST-T Deformierung. Die laborchemischen Werte bestätigten den akuten Myokardinfarkt.

Interpretation: Es wird sich hier wohl am ehesten um eine zufällige Koinzidenz des schicksalhaften Verlaufs der vorliegenden coronaren Gefäßerkrankung mit dem Beginn der klinischen Prüfung handeln. Die zunehmenden Beschwerden in den letzten 2 Wochen vor der Krankenhaus-

einweisung sind dann wohl als Infarkt-Prodromi zu deuten (206). Immerhin bleibt für den während der starken Schmerzen erheblich erhöhten Blutdruck eine Potenzierung der vasopressorischen Adrenalinwirkung durch die Beta Blockade (224) und damit eine ungünstige Beeinflussung des Verlaufs zu diskutieren.

Daß Patientin Nr. 13 (75 Jahre, arterielle Hypertension, durchgemachter rudimentärer Vorderwandinfarkt?) als Pendant am 2. Tag der klinischen Prüfung unter Placebo-medikation mit dem Bild des akuten Linksherzversagens nach vorausgegangenem schwersten Schmerzanfall ad exitum kam, demonstriert die Gefährdung des ausgelesenen Krankengutes.

b) akuter Versuch

Alle 41 Patienten des akuten Versuchs boten im Leerversuch - d.h. unter Placebo - eine pathologische Belastungsreaktion. In Übereinstimmung mit der Literatur (8, 199, 241, 197, 247, 104) wurden als Kriterien der pathologischen Belastungsreaktion

- a) horizontale oder descendierende ST-Senkungen von 0,1 mV und mehr,
- b) ST-Hebungen in den Randbezirken alter Infarkte und
- c) das Auftreten negativer U-Wellen definiert.

Bei 35 Personen traten im Leerversuch horizontale oder descendierende ST-Senkungen von 0,1 mV und mehr auf. 4 Patienten dieser Gruppe zeigten gleichfalls negative U-Wellen im Belastungs-Ekg.

Bei 5 Patienten bildeten sich monophasische ST-T Deformierungen in den Randbezirken alter Infarkte aus, die mit

ST-Hebungen von 0,2 mV und mehr einhergingen.

Bei einer Patientin wurde eine isoliert auftretende negative U-Welle in V_4 als Kriterium einer pathologischen Belastungsreaktion angesehen.

Ausmaß und Art der pathologischen Belastungsreaktion im Leerversuch und unter Oxprenololeinfluß sind Tabelle 13 zu entnehmen. Daraus geht hervor, daß bei 33 Patienten unter Oxprenololeinfluß trotz identischer Belastung keine pathologische Belastungsreaktion auftrat. Bei 6 Patienten war das Ausmaß der Belastungsreaktion vermindert und nur bei 2 Patienten gegenüber dem Leerversuch unverändert.

Zur statistischen Analyse wurde für alle Belastungselektrokardiogramme ($n = 41$) eine 2×4 Häufigkeitstafel erstellt. Dabei wurden die Alternativereignisse wie folgt definiert:

1. Ereignis: ST-Verlagerung gleich oder größer als 0,3 mV
2. Ereignis: ST-Verlagerung von 0,2 bis 0,3 mV
3. Ereignis: ST-Verlagerung gleich oder größer als 0,1 und kleiner als 0,2 mV und/oder Auftreten einer negativen U-Welle
4. Ereignis: keine pathologische Belastungsreaktion.

Versuch	Häufigkeit der verschiedenen Ereignisse				Summe
	1. Ereignis	2. Ereignis	3. Ereignis	4. Ereignis	
Placebo	6	10	25	0	41
Verum	0	1	7	33	41
Summe	6	11	32	33	82

Da die Erwartungswerte für die beiden ersten Ereignisse teils unter 5 liegen, wird eine Sammelspalte von Ereignis 1 bis 3 angelegt, die definiert werden kann: pathologische Belastungsreaktion - Ereignis A. Sie wird der nicht pathologischen Belastungsreaktion - Ereignis B, bisher Ereignis 4 - gegenübergestellt:

Versuch	Ereignis A	Ereignis B	Summe
Placebo	41	0	41
Verum	8	33	41
Summe	49	33	82

Nach dem χ^2 -Verfahren (Formel von BRANDT u. SNEDECOR - 150, p. 143) errechnet sich für obige Vierfeldertafel ein χ^2 -Wert von 57,2. Das entspricht einer Sicherheitsschranke von $p < 0,001$. Die unter Oxprenololmedikation zu beobachtende Besserung war also statistisch hochsignifikant.

Daneben waren Veränderungen des Ruhe-Ekg's nach Oxprenololgabe zu registrieren. Bei 14 Patienten richteten sich abgeflachte oder präterminal negative T-Wellen wieder auf, 12 mal trat eine deutliche Besserung oder Normalisierung linkspräcordialer ST-Senkungen auf (Abb. 2, Abb. 3, Abb. 5). Persistierende ST-Hebungen im Bereich alter Infarktnarben verringerten sich bei 2 Patienten deutlich, hier wurden vorher nur andeutungsweise zu erkennende terminal negative T-Wellen ausgeprägt (Abb. 5).

Beispiele der durch Oxprenolol induzierten Veränderungen von Ruhe- und Belastungs-Ekg werden in Abb. 1 - 5 vorgestellt.

Der negativ chronotrope Effekt des Pharmakons kommt deutlich sowohl im Ruhe-Ekg als auch zu vergleichbaren Zeiten

unter und nach der Belastung zum Ausdruck. Nachfolgende Tabellen zeigen die Mittelwerte der Frequenzen für Leer- und Medikamentenversuch der Two Step und der Fahrradergometer Gruppe.

Mittelwerte der Herzfrequenz für das Two Step Kollektiv

n = 32	Ruhe	sof.nach Belast.	2'nach Belast.	4'nach Belast.	6'nach Belast.	8'nach Belast.
Leervers.	71,3	86,4	77,8	74,3	73,5	73,5
Oxprenolol	62,8	76,8	64,6	64,0	63,2	63,0
Differenz	8,5	9,6	13,2	10,3	10,3	10,5
Änderung in %	-11,9	-11,1	-16,9	-13,8	-14,0	-14,3
sd	7,3	13,7	11,0	8,0	8,4	8,4
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Mittelwerte der Herzfrequenz bei Fahrradergometerbelastung

n = 9	Ruhe	2'Belast.	4'Belast.	6'Belast.
Leervers.	67	94,8	95,7	98,5
Oxprenolol	63,3	81,3	82,7	81,8
Differenz	3,7	13,5	13,0	16,7
Änderung in %	-6,1	-14,2	-13,6	-17,0
sd	4,9	6,7	7,1	5,4
p	n.s.	<0,001	<0,001	<0,001

Der Frequenzabfall betrug im Two Step Kollektiv 11 bis 17 % - dieser Unterschied ließ sich mit dem T-Test für verbundene Stichproben als hochsignifikant sichern ($p < 0,001$). Bei den 9 Patienten mit Ergometerbelastung war der Frequenzunterschied in Ruhe nur gering und statistisch nicht zu sichern. Unter Belastung lag jedoch die Herzfrequenz zwischen 13 und 17 % signifikant ($p < 0,001$) niedriger als im Leerversuch. Das Verhalten der Mittelwerte der Herzfrequenz ist für das Two Step Kollektiv graphisch in Abb. 8 dargestellt, während Abb. 9 das Frequenzverhalten bei Ergometerbelastung wiedergibt.

Subjektive Beschwerden wurden im Leerversuch von 39 Patienten geäußert, dabei 9 mal nur von geringer Intensität. Nach Gabe von Oxprenolol tolerierten 32 Patienten die Belastung beschwerdefrei. 5 Patienten gaben Beschwerden geringer Intensität an und nur 2 Patienten hatten unvermindert heftige retrosternale Schmerzen. 2 Patienten waren sowohl im Medikamenten- als auch im Leerversuch beschwerdefrei.

Auch hier wurde zur statistischen Analyse das χ^2 -Verfahren angewandt. Die Alternativereignisse wurden wie folgt definiert:

1. Ereignis: ausgeprägter Angina pectoris Anfall
2. Ereignis: geringe Beschwerden
3. Ereignis: beschwerdefrei

Versuch	Häufigkeit der verschiedenen Ereignisse			Summe
	1. Ereignis	2. Ereignis	3. Ereignis	
Placebo	30	9	2	41
Verum	2	5	34	41
Summe	32	14	36	82

Aus obiger 3 x 2 Feldertafel errechnet sich ein χ^2 -Wert von 53,6, das entspricht einer Sicherheitsschranke von $p < 0,001$.

Gehäuft unter Belastung auftretende ventrikuläre Extrasystolen sind von einzelnen Autoren als Ischämiereaktion gedeutet worden (197, 15). Bei 2 Patienten unseres Kollektivs traten im Leerversuch gehäufte ventrikuläre Extrasystolen in Verbindung mit ischämischen ST-Senkungen auf. In beiden Fällen blieben nach Oxprenololgabe sowohl die ST-Senkungen als auch die Extrasystolen aus (Abb. 4).

Bei einem 63-jährigen Patienten trat im Medikamentenversuch eine SA-Blockierung auf (Abb. 6). Über einen 3:2 SA-Block mit Wenckebachperiodik entwickelte sich ein 2:1 SA-Block. Das Einspringen eines Ersatzzentrums mit einem Kupplungsintervall zwischen 1,4 und 1,5 sec führte zu einer Mobitz'schen Interferenzdissoziation, da die Rückwärtsleitung der Ersatzschläge blockiert war. Bei 2:1 SA-Block entstand so über lange Strecken das Bild eines Ersatz-Normalschlag-Bigeminus (Escape-Capture Bigeminus) (58). Diese SA-Blockierung war reversibel, sie schwand unter Belastung und trat erst einige min danach wieder auf.

C. Diskussion

I. Methodik

Bei der Versuchsplanung der therapeutischen Prüfung eines Medikamentes zur Behandlung der Angina pectoris sind eine ganze Reihe von Überlegungen zur Methodik anzustellen.

Die klinisch-therapeutische Prüfung bei Angina pectoris hat sich wesentlich mit auf subjektive Merkmale zu stützen. Um "therapeutische Mitursachen" (150) - hier insbesondere psychische Mitursachen - zu eliminieren, ist es erforderlich, eine unwissentliche Versuchsanordnung zu wählen.

Diese Maßnahme ist dadurch zu rechtfertigen, daß

1. die Chance einer Besserung durch Beta-Rezeptoren Blocker nach den vorliegenden Berichten (129, 89, 106, 99, 162, 102) günstig schien,
2. keine nach den heutigen Erkenntnissen sicher wirksamen Maßnahmen wie die Applikation von Nitritpräparaten und Analgetika unterlassen wurden und
3. Patienten, bei denen aufgrund der bekannten pharmakologischen Wirkungen der zu prüfenden Substanz mit ungünstigen Effekten gerechnet werden konnte (manifeste Herzinsuffizienz, Asthma bronchiale, schwere periphere Durchblutungsstörungen und Überleitungsstörungen), nicht in die Studie einbezogen wurden.

Die Alternative Einfach- oder Doppel-Blindstudie wurde zugunsten der Einfach-Blindstudie entschieden, da die mögliche negativ inotrope Eigenwirkung der Substanz (39) die Durchführung eines Doppelblindversuches bedenklich erscheinen ließ. Da auch andere klinische Erfahrungen über Nebenwirkungen des Pharmakons zu Beginn der Studie nicht

vorlagen, schien ein Doppelblindversuch ethisch nicht gerechtfertigt. Hinzu kommt, daß allein aufgrund der negativ chronotropen Eigenwirkung der Substanz der Kode durch den Prüfer rasch durchbrochen werden kann.

Bei der klinisch-therapeutischen Arzneimittelprüfung ist keine Aussage ohne das Vorhandensein eines Vergleichskollektivs oder einer Vergleichsperiode möglich, woran der vorhandene oder fehlende therapeutische Effekt zu messen ist. Auch der größte Aufwand verhilft einer Studie nicht zur Glaubwürdigkeit, wenn diese Grundregel nicht beachtet wurde.

So behauptet eine Studie an 21 526 Patienten, die mit Hilfe von 1 192 Ärzten durchgeführt wurde, einen günstigen Effekt von Oxyfedrin bei Koronarkranken in 80 % nachgewiesen zu haben (13), ohne daß eine Vergleichsperiode vorhanden war. Zu der gleichen Erfolgsquote (80 %) kommt die Studie bei einmaliger i.v. Applikation von 10 mg täglich an 2 599 Patienten. Diese Erfolgsquote ist mysteriös, da in der gleichen Studie die Befunde einer experimentellen Arbeit zitiert werden (228), nach der die hämodynamischen Wirkungen, auf die der günstige therapeutische Effekt bezogen wird, nach i.v. Injektion der gleichen Dosis nur 30 min andauern.

Prinzipiell ist der Vergleich zweier Kollektive von Angina pectoris Kranken möglich (150). Die Forderung der Homogenität beider Gruppen in Hinblick auf Ausmaß und Schwere der zugrunde liegenden pathologisch-anatomischen Veränderungen und hinsichtlich der Bedeutung individuell verschiedenwertiger funktioneller Faktoren stellt vor die Durchführung eines solch kollektiv-therapeutischen Vergleichs eine Vielzahl eingreifender diagnostischer Maßnahmen, um eine ausreichende Stratifikation zu erzielen (73). Diese Schwierigkeiten könnten evtl. durch die Wahl entsprechend großer Kollektive gemildert werden, wobei dann nach den Gesetzen

des Zufalls eine Homogenität eintreten müßte. Die hierfür notwendige große Anzahl der Patienten dürfte aber nur in einem Multi-Center Trial zu erhalten sein.

Als Alternative bietet sich der individuell-therapeutische Vergleich (150) bei stabilem Verlauf und reversiblen Symptomen an, da hier eine weitgehende Homogenität des zu vergleichenden Materials gewährleistet ist. Diese Homogenität muß aufrecht erhalten werden durch jeweils identische Zusatzmedikation und Therapie bei ein und demselben Patienten in den verglichenen Perioden. Ferner ist darauf zu achten, daß z.B. bei einem Beginn mit einer Placeboperiode ein Run-in Effekt einer unspezifischen Begleittherapie - sei es eine Digitalismedikation oder eine Bewegungstherapie - in der nachfolgenden Verumperiode einen günstigen Effekt der Prüfsubstanz vortäuscht. Der alternierende Beginn mit Verum- oder Placebomedikation oder gar der Vergleich mehrerer alternierender Verum- und Placeboperioden erlauben es, solche die Beurteilung erschwerenden Einflüsse zu erkennen und zu eliminieren.

Eine Stratifikation kann beim individuell-therapeutischen Vergleich unterbleiben, da jeder Patient als seine eigene Kontrolle dient. Eine zufällige Zuordnung zu der mit Verum- oder Placebomedikation beginnenden Gruppe durch alternierende Zuteilung ist ausreichend (150).

Voraussetzung der Anwendbarkeit des individuell-therapeutischen Vergleichs ist das Vorliegen einer chronischen Erkrankung. Ohne Zweifel ist die den meisten Fällen von Angina pectoris zugrunde liegende coronare Gefäßerkrankung eine solche chronische Erkrankung, deren Verlauf über Jahrzehnte geht (36, 217, 76), das Symptom Angina pectoris jedoch ist plötzlichen Remissionen oder Verschlechterungen unterworfen (194). Untersuchungen mit langen Prüfperioden müssen dies berücksichtigen, auch wenn nach den anamnesti-

schen Angaben ein angeblich stabiler Verlauf über längere Zeit vorlag.

Es ist darum an sich sinnvoller - bei Reversibilität und Sensibilität der Symptome - nur relativ kurze Prüfperioden durchzuführen, wobei dann die Auswahl der zu prüfenden Patienten zweckmäßigerweise so vorgenommen werden sollte, daß die zu vergleichenden Merkmale in einem der einzelnen Prüfperiode entsprechenden Zeitintervall auch häufig genug registriert werden können. Das bedeutet z.B., daß bei Prüfperioden von einer Woche Dauer das Merkmal der Anfallshäufigkeit in der Vorperiode mindestens 2 - 3 mal p.d. eintreten muß, um die statistische Signifikanz einer Beeinflussung in der Verumperiode überhaupt nachweisen zu können.

In diesem Zusammenhang sei noch auf die Bedeutung der Sensibilität und Reversibilität der geprüften Merkmale eingegangen. Die in der Einleitung erörterten Wirkmechanismen einer Beta-Rezeptoren Blockade lassen einen Effekt auf das Symptom Angina pectoris nur solange erwarten, als entsprechende Pharmakakonzentrationen am Rezeptor mit endogen freigesetzten Katecholaminen konkurrieren können. Die rasche Metabolisierung und Ausscheidung der gängigen Beta-Rezeptoren Blocker (99, 52) macht einen Wirkungsüberhang (Carry over Effekt) einer Verumperiode in die nachfolgende Placeboperiode wenig wahrscheinlich. Nur nach langen Prüfperioden wurde vereinzelt von solchen Carry over Effekten nach Beta-Rezeptoren Blocker Behandlung berichtet (28, 188). Dies dürfte am ehesten so zu erklären sein, daß bei verbesserter Belastungstoleranz die körperliche Betätigung zu einem den Kreislauf ökonomisierenden Trainingseffekt geführt hat, wie er bei Angina pectoris Kranken unter konsequenter Übungstherapie auch ohne Pharmakaeinflüsse beobachtet wurde (67, 182, 75, 126, 50). Andererseits ist jedoch auch ein Suggestiveffekt einer als positiv erlebten Behandlung denkbar.

Bei den in der vorliegenden Studie gewählten kurzen Prüfperioden ließen sich Carry over Effekte nicht sicher nachweisen, dagegen war der Wirkungseintritt nach Beginn mit Verum häufig etwas verzögert, d.h. am ersten Tag der Verumapplikation war die Anfallshäufigkeit meist höher als in den darauffolgenden Tagen. Bei der statistischen Analyse wurde ein solcher Run-in Effekt nicht berücksichtigt, da er allenfalls zu einer Nivellierung zwischen Verum- und Placeboperioden geführt hätte.

Daß bei der Auswahl des Krankengutes eine Auslese nach der täglichen Anfallshäufigkeit getroffen wurde, geht aus obigen Ausführungen hervor. Die Diagnose coronare Durchblutungsstörungen bzw. Angina pectoris stützt sich in allen Fällen auf eine typische Anamnese. Seit der Erstbeschreibung durch HEBERDEN (100) sind dem klinischen Bild nur wenige wichtige Details hinzugefügt worden (104). Beim Vorliegen dieses klassischen Beschwerdebildes ist eine sichere Diagnosestellung allein aufgrund der subjektiven Angaben des Patienten möglich (7, 66). Das Hinzuziehen klinischer Befunde, ja sogar coronarographischer Befunde vermag diese Diagnose zu erhärten, aber im Zweifelsfall nicht zu widerlegen (60, 53, 70, 14).

Die Angabe einer prompten Besserung nach Nitroglycerinapplikation (31 von 33 Patienten) kann zusätzlich zu der typischen Anamnese als wichtiges differentialdiagnostisches Kriterium für die Auswahl gelten (104).

Bei der Mehrzahl der Patienten ($n = 22$) konnte die Diagnose durch reversible ischämische ST-Streckenveränderungen unter Belastung und während eines Anfalls bestätigt werden. Keiner der restlichen 11 Patienten hatte ein normales Ruhe-Ekg, 4 boten Schenkelblockbilder, bei 3 Patienten waren elektrokardiographische Infarktresiduen zu registrieren. Unter 5 Patienten mit den formanalytischen Kriterien einer

pathologischen Belastungsreaktion - die allerdings wegen Digitaliseinfluß ohne Beweiskraft waren - fanden sich 3 mit manifester diabetischer Stoffwechselstörung und Hypertension.

Auch die Häufung von Risikofaktoren für die vorzeitige Manifestation einer ischämischen Herzerkrankung im Gesamtkollektiv (Hypertension, manifeste und subklinische diabetische Stoffwechselstörungen, Nikotinabusus) belegt die Auswahl des Krankengutes.

Nur Patienten, bei denen extrakardiale Ursachen oder Mitursachen der geklagten Thoraxschmerzen ausgeschlossen werden können, sind zur Teilnahme an einer klinischen Studie geeignet, die die Wirksamkeit eines Pharmakons bei coronaren Durchblutungsstörungen zu erbringen sucht.

Parakardiale Schmerzsyndrome, bei denen vegetative Regulationsstörungen, extramedulläre Nervenirritationen und coronare Durchblutungsstörungen in unterschiedlichem Maß das subjektive Beschwerdebild modifizieren, sind nicht selten.

Nur allzuoft sind solche Patienten durch thorakale Schmerzzustände, die mit Sicherheit einem oberen Quadrantensyndrom zuzuordnen sind, weit mehr beunruhigt, als durch das sich nur gelegentlich bei größeren körperlichen Anstrengungen einstellende Engegefühl in der Brust, das zudem nur kurz anhält.

Der objektive Befund einer pathologischen Belastungsreaktion im Ekg erlaubt dann zwar die Diagnose einer coronaren Durchblutungsstörung, gibt aber keinen Aufschluß über den Anteil, den diese coronare Durchblutungsstörung am subjektiven Beschwerdebild hat.

Daß gerade bei den parakardialen Schmerzsyndromen Placebo-reaktionen häufig sind, ist zu erwarten. So überrascht es nicht, daß NICKERSON bei der klinischen Prüfung von "Coronardilatatoren" (171) über Placeboeffekte in bis zu 50 % der Fälle berichtet. Daß diese hohe Placeboquote auch nicht annähernd von Patienten mit Angina pectoris Vera erreicht wird, belegen Untersuchungen von GORLIN (6), der in diesen Fällen nur eine Placeboquote von 4 % gegenüber 25 % bei extrakardialen Mitursachen nachwies.

Aus diesen Erwägungen heraus wurden Patienten, bei denen eine atypische Anamnese und/oder entsprechende klinische Befunde eine extrakardiale Ursache oder Mitursache der geklagten Thoraxschmerzen wahrscheinlich machten, nicht in die Studie aufgenommen.

Die in der klinischen Prüfung von Angina pectoris Präparaten üblichen Kriterien des therapeutischen Erfolgs sind: Veränderungen der Anfallshäufigkeit, der Belastungstoleranz, des Nitroglycerinkonsums und der Schmerzintensität.

Wenn davon ausgegangen werden kann, daß der Angina pectoris Schmerz bei einer kritischen Relation zwischen den beiden Variablen myokardialer Sauerstoffverbrauch und coronarem Sauerstoffangebot auftritt (32, 37, 137, 193), und wenn eine auch nur lose Korrelation zwischen myokardialem Sauerstoffverbrauch und äußerer Herzarbeit besteht (s. Einleitung), dann ist von einem wirksamen Medikament eine Zunahme der Belastungstoleranz zu erwarten, d.h. der Schmerz tritt, wenn überhaupt, erst auf einer höheren Belastungsstufe auf.

Eine solche Zunahme der Belastungstoleranz nach der Gabe von Beta-Rezeptoren Blockern ist von mehreren Autoren beschrieben worden (102, 177, 200, 1, 27). Wird nun ein Angina pectoris Patient mit einem solchen Pharmakon be-

handelt, braucht trotz Zunahme der Belastungstoleranz nicht notwendigerweise eine Abnahme der Anfallshäufigkeit zu resultieren. In dem Maß, wie seine Belastungstoleranz zunimmt, wird er u.U. seine täglichen Spaziergänge ausdehnen und sein Gehtempo forcieren können. Dabei kann er die jetzt höher liegende kritische Belastungsgrenze genausooft erreichen wie in der Vorperiode, so daß sich die Anfallshäufigkeit nicht zu vermindern braucht.

Umgekehrt kann eine körperliche Schonung in einer Prüfperiode eine geringere Anfallshäufigkeit zur Folge haben und so einen günstigen Effekt eines indifferenten Pharmakons vortäuschen. Man denke nur an die Koinzidenz einer Regenperiode mit einer solchen Verumperiode.

Nun wird nicht damit zu rechnen sein, daß viele Angina pectoris Patienten, deren Anfälle unter normalen Alltagsbelastungen auftreten, den Ehrgeiz entwickeln, eine gesteigerte Belastungstoleranz auch voll auszunutzen.

Eine Verfälschung des Prüfergebnisses wird also eher durch die letztgenannte Möglichkeit, nämlich eine Abnahme der Anfallshäufigkeit bei körperlicher Schonung aus den verschiedensten Gründen, zu erwarten sein.

Wird als Kriterium des therapeutischen Erfolgs die Anfallshäufigkeit herangezogen, muß also zunächst gewährleistet sein, daß in den Verumperioden die körperliche Aktivität nicht vermindert ist.

Die klinische Prüfung eines Pharmakons bei Angina pectoris muß also immer bei der Registrierung der Anfallshäufigkeit das Ausmaß der stattgehabten körperlichen Belastungen mitberücksichtigen.

Nun ließe sich z.B. die körperliche Aktivität eines Patienten in Klinikbehandlung in etwa durch das Protokollieren

der täglich zurückgelegten Wegstrecke, der Spaziergangsdauer und der bewältigten Steigungen charakterisieren.

Ein quantitativer Vergleich der so gewonnenen Daten erscheint jedoch wenig sinnvoll. Einmal müßte z.B. ein so entscheidender Faktor wie das Tempo, in dem eine Steigung angegangen wird, unberücksichtigt bleiben. Zum anderen ergibt gerade die tägliche Analyse der anfallsauslösenden Momente, daß eine so definierte Belastung nur lose mit der Anfallshäufigkeit korreliert.

Das Auftreten von Anfällen beim Losgehen frühmorgens oder nach der Mittagspause und das Schwinden und Fernbleiben dieser Beschwerden bei weiterer Belastung - "walk through Phänomen" (148) -, die Provokation durch psychische Anspannungen und Kälteexposition, sowie das Vorkommen in zeitlichem Zusammenhang mit einer Nahrungsaufnahme zeigen, daß eine Vielzahl nicht exakt analysierbarer Konstellationen mit darüber entscheidet, bei welcher körperlichen Belastung und damit bei welcher äußeren Herzarbeit sich ein Angina pectoris Anfall einstellt.

Um diesen Schwierigkeiten zu entgehen, wurden die täglich protokollierten Daten der stattgehabten Belastung nur soweit berücksichtigt, als sie gewährleisten mußten, daß eine Reduzierung der Anfallshäufigkeit nicht durch körperliche Schonung vorgetäuscht war. Darüber hinaus wurden nur besonders eindrucksvolle Steigerungen der Belastungstoleranz (s. Pat. Nr. 6 sowie Pat. Nr. 9, 14, 18, 19, 20) hervorgehoben.

Der Nitroglycerinkonsum müßte Veränderungen der Anfallshäufigkeit widerspiegeln. Voraussetzung hierfür ist allerdings, daß dieses Medikament nicht prophylaktisch vor bestimmten Anstrengungen eingenommen wird, bei denen der Patient erfahrungsgemäß Angina pectoris Anfälle bekommt.

Eine solche prophylaktische Einnahme von Nitroglycerin ist jedoch nicht die Regel, meist legen die Patienten hier eine gewisse Zurückhaltung an den Tag. Da die Patienten gebeten waren, von einer solchen prophylaktischen Einnahme Abstand zu nehmen, um den therapeutischen Effekt der zu prüfenden Substanz nicht zu verschleiern, wurde der tägliche Nitroglycerinkonsum in Übereinstimmung mit der Literatur (89, 99, 106, 27, 150) als Indiz einer Pharmakaeinwirkung herangezogen.

Auch die Schmerzintensität kann als Kriterium des therapeutischen Erfolgs herangezogen werden. So ist die Veränderung der Anfallsintensität - vom Patienten numerisch (als Note) ausgedrückt - durchaus der statistischen Analyse zugänglich (150, 82).

Die Merkmale, die in der klinischen Studie einen therapeutischen Effekt anzeigen sollen, gruppieren sich um das zentrale Symptom - den Schmerz.

Dieser Schmerz kann aber nicht nur durch eine Behandlung, die in das zugrunde liegende pathophysiologische Geschehen eingreift, sondern auch durch eine symptomatische Therapie mit Analgetika und Psychopharmaka beeinflusst werden.

Die oben angeführten Merkmale - Anfallshäufigkeit, Schmerzintensität und Nitroglycerinverbrauch - gestatten daher keine Unterscheidung, ob eine Besserung auf eine symptomatische oder eine kausale Behandlung zurückzuführen ist (123).

Es darf in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen werden, daß z.B. Psychopharmaka keineswegs allein symptomatisch die Schmerzperzeption beeinflussen, sondern daß auch ein mehr kausaler Mechanismus möglich ist, wobei zentral-nervös über psychovegetative Regulationen durch Änderung der Herz- und/oder Kreislaufdynamik modifizierend auf die

Bilanzstörung am Herzen eingewirkt werden kann.

Wenn es nun möglich wäre, wahrscheinlich zu machen, daß das zu prüfende Pharmakon direkt die gestörte Bilanz normalisiert, bliebe noch die Frage zu beantworten, in welcher Beziehung der Angina pectoris Schmerz zum Auftreten und Ausmaß der Myokardischämie steht.

Die Schmerzempfindung ist bekanntlich nicht allein eine Funktion des zugrunde liegenden Reizes, sondern auch eine Funktion zentralnervöser Vorgänge, die die Schmerzperzeption beeinflussen. Kompliziert wird die Situation beim Angina pectoris Schmerz dadurch, daß die durch den Schmerz induzierte Tonusverschiebung im vegetativen Nervensystem in ergotroper Richtung zusätzlich die Myokardischämie verstärken kann.

So mag es verständlich sein, daß KATZ (127) den Standpunkt vertritt, daß der Angina pectoris Schmerz in seiner variablen subjektiven Manifestation nur in einer zu vernachlässigenden quantitativen Korrelation zur zugrunde liegenden myokardialen Ischämie steht.

Neuere Befunde scheinen jedoch diese Ansicht nicht zu bestätigen. So fanden ELLIOTT u. GORLIN (65) eine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der pathologisch-anatomischen Veränderungen an den Koronargefäßen und dem klinischen Bild der Angina pectoris. Klinisch-experimentelle Untersuchungen an Angina pectoris Kranken zeigten, daß Schmerzen und ischämische Endstreckenveränderungen immer dann auftraten, wenn hämodynamische Parameter eine ganz bestimmte Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs anzeigten (59, 196). Auch bei anderen Belastungsmethoden - wie atrial pacing (74, 175) und Hypoxämietest (140 a) - stellten sich Angina pectoris Schmerzen sowie charakteristische elektrokardiographische und hämodynamische Veränderungen bei jeweils reproduzierbaren Belastungsstufen

ein. Dazu muß allerdings gesagt werden, daß diese experimentellen Untersuchungen unter definierten gleichbleibenden Bedingungen stattfinden, die dazu führen, daß z.B. bei einem Patienten während zweier identischer Ergometerbelastungen nur unbedeutende Abweichungen der verschiedensten hämodynamischen Parameter wie Herzfrequenz, Aortendruck, Pulmonalarteriendruck, Herzzeitvolumen, Tension-Time Index und peripherer Gefäßwiderstand gefunden wurden (43).

Diese Voraussetzungen sind a priori bei den alltäglichen Belastungen des Angina pectoris Patienten nicht gegeben. So darf es auch nicht überraschen, daß er z.B. an einem Tag eine Steigung beschwerdefrei bewältigt, an der am folgenden Tag eine schwere Schmerzattacke ausgelöst wird.

Bei der Darstellung der Problematik der klinischen Prüfung erhebt sich die Frage, ob es nicht sinnvoller sei, durch Registrierung objektiver Parameter während akuter Belastungsversuche den Wirkungsnachweis bestimmter Pharmaka zu führen. Es wird noch darzulegen sein, daß diese akuten Versuche eine wertvolle Ergänzung der klinischen Studie darstellen. Sie vermögen jedoch keinen Aufschluß darüber zu geben, ob sich die günstige Wirkung unter den idealisierten Versuchsbedingungen auch während den Alltagsbelastungen zu erkennen gibt.

Daneben sei daran erinnert, daß z.B. die Entwicklung einer Tachyphylaxie Nitritpräparate bei einer Langzeitbehandlung unter Umständen wenig wirksam erscheinen läßt, während sie im akuten Versuch die besten Resultate zeigen. Ferner kann natürlich der akute Versuch keinen Aufschluß darüber geben, welchen Einfluß z.B. die tägliche Dosisverteilung und individuelle Schwankungen in der Resorption und Elimination des Pharmakons auf die Wirkung haben. So kommt auch die Drug Efficacy Study (63) zu der Empfehlung, daß die Prüfung eines Medikamentes im Belastungs-Ekg nur in Verbin-

dung mit einer kritischen klinischen Prüfung etwas über die aktuelle positive Wirkung eines Präparates aussagt. Die einseitige Bevorzugung des akuten Versuches wie sie manche Prüfer an den Tag legen (203, 204, 122, 116, 123) eliminiert zwar viele methodische Probleme, erlaubt aber keine umfassende Beurteilung.

Als Ergänzung der klinischen Prüfung vermag die Belastungsprüfung jedoch wertvolle Hinweise auf den Wirkmodus eines Pharmakons zu geben.

So ergaben klinisch-experimentelle Studien eine ganze Reihe von hämodynamischen, elektrokardiographischen und biochemischen Veränderungen beim spontanen oder induzierten Angina pectoris Anfall (59, 196, 74, 175, 140 a, 214, 51, 176). Das einzige zuverlässige Merkmal, das einer nichtinvasiven Untersuchung zur Verfügung steht, ist die ischämische Endstreckenveränderung. Tierexperimentell konnte demonstriert werden, daß immer dann, wenn eine Myokardischämie so schwer war, daß entsprechende ST-Streckenveränderungen auftraten, auch biochemische und hämodynamische Ischämiezeichen vorhanden waren (214). Dies ließ sich auch am Angina pectoris Patienten bestätigen (175, 59, 196, 74, 140 a, 46). Hingegen ist die Korrelation zwischen Belastungs-Ekg und coronarographischen Befunden nicht so streng (199, 31). Das ist an sich auch zu erwarten, da funktionelle Faktoren, unterschiedliches Herzgewicht, ungleiche Ausprägung intraarterieller Anastomosen das Verhältnis Sauerstoffangebot zu Sauerstoffbedarf bei gleich stark ausgeprägter Koronarsklerose erheblich modifizieren können.

Bei myokardialer Ischämie kommt es infolge relativen oder absoluten O_2 -Mangels durch Abnahme der oxydativen Phosphorylierung zu einer Verringerung der energiereichen Phosphate. Daraus resultiert eine Zunahme der reduzierten

Flavin- und Nicotinsäure-Enzyme (FAD, NAD, NADP) - der Substratumsatz im Zitronensäurezyklus wird eingeschränkt. Bei gesteigerter Glykolyse tritt eine Anhäufung von Pyruvat auf, das zusammen mit dem bei der Glykolyse gleichfalls anfallenden DPNH zu Lactat reduziert wird.

Da Kontraktionsvorgang und aktiver Kationentransport von Energiemengen etwa gleicher Größenordnung abhängig sind (72a), macht sich ein Mangel an energiereichen Phosphaten gleichzeitig in einer Entladung der Kaliumbatterie (31) und in Störungen der Kontraktilität (109, 93) bemerkbar.

Die bei Myokardischämie auftretenden Ekg-Veränderungen sind nach PRINZMETAL (184) auf eine solchermaßen bedingte Störung des aktiven Kationentransports zurückzuführen.

Depolarisation durch Kaliumverlust, Abnahme der kontraktiven Funktion und Laktatproduktion sind also gleichermaßen Indikatoren der Myokardischämie. Stellen sich diese Veränderungen nun jeweils bei bestimmten Belastungen ein und kann medikamentös ihr Auftreten verhindert werden, so ist dies als Argument für ein Eingreifen des Pharmakons in die Bilanz O_2 -Angebot/ O_2 -Bedarf anzusehen.

Wird nun eine durch Belastung provozierte elektrokardiographische Ischämiereaktion als Kriterium des therapeutischen Erfolgs herangezogen, so ist zu berücksichtigen, daß in 8 - 20 % falsch positive Befunde zu erwarten sind (199, 198). Diese sind zum Teil vermeidbar durch eine strenge Definition der Ischämiereaktion (104), zum Teil treten sie insbesondere unter Digitalismedikation und unter Hypokaliämie auf (104, 199).

Patienten, die unter Digitalismedikation standen, wurden daher nicht in den akuten Versuch einbezogen.

Bei der Durchführung einer Belastungsprüfung wäre noch

darauf zu achten, daß die beiden Arbeitsversuche unter annähernd identischen Bedingungen stattfinden. Die Versuche sollten daher bei gleicher Raumtemperatur und zur gleichen Tageszeit erfolgen. Bei zwei aufeinanderfolgenden Belastungen ist damit zu rechnen, daß ein "second wind" die Belastungstoleranz beim 2. Test steigert. Zwar soll dieser Effekt nach einer Ruhepause von 15 min wieder abklingen (239). Um jedoch sicher auszuschließen, daß das Resultat der Belastungsprüfung bei der Reihenfolge Leerversuch - Medikamentenversuch durch einen solchen "second wind" verfälscht wurde, wurde bei der Hälfte des Two Step Kollektivs der Leerversuch am Tag nach dem Medikamentenversuch um die gleiche Tageszeit durchgeführt.

Wie oben betont, erlaubt die Besserung der ischämischen ST-Veränderung im akuten Versuch den Schluß, daß das jeweilige Pharmakon die Bilanzstörung am Herzen beeinflusst. Nun gilt seit den Untersuchungen von ROBINSON (196) das Produkt aus systolischem Blutdruck und Herzfrequenz ("pressure-rate Index") als einfach zu bestimmender grober Indikator des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, der häufig herangezogen wurde, um pharmakologische Wirkungen auf die Relation O_2 -Angebot/ O_2 -Verbrauch zu demonstrieren (1, 243, 195). Die durch Beta-Rezeptoren Blocker herbeigeführte Kontraktilitätsminderung macht diesen Parameter jedoch wertlos (12), wenn man die in der Einleitung erwähnte Bedeutung von Kontraktilitätsänderungen für den myokardialen Sauerstoffverbrauch berücksichtigt (135).

II. Ergebnisse

a) klinische Studie

Vergleich mit Propranololstudien:

Mehrere kritische klinische Studien geben bei einer täglichen oralen Propranololdosis von 160 - 280 mg eine Besserungsquote der Anfallshäufigkeit von 40 - 70 % für das Gesamtkollektiv an (106, 188, 91, 146, 86). Auch der Nitroglycerinkonsum konnte durchschnittlich um 40 - 65 % reduziert werden (188, 91, 86, 90). Signifikante Besserungen waren bei etwa 80 % der Patienten nachzuweisen (188, 252 b, 106, 91, 86).

Weniger eindrucksvoll sind hingegen die Ergebnisse anderer Studien mit niedrigeren Tagesdosen, z.B. eine Studie von SRIVASTAVA (227), der 3 x 20 mg Propranolol p.d. verabreichte, sowie KEELAN (129), der 3 x 30 mg p.d. applizierte. Auch HEBB (106) konnte an einem Kollektiv von 28 Patienten die Dosisabhängigkeit der therapeutischen Wirkung von Propranololdemonstrieren.

Legt man eine Relation der oralen äquivalenten Dosen von 3:2 für Oxprenolol zu Propranolol - wie sie KALTENBACH (124) an der Unterdrückung der Übungstachykardie ermittelt hat - zugrunde, so entspricht die in der vorliegenden Studie gewählte Dosierung von 240 mg Oxprenolol p.d. etwa dem Dosierungsbereich der anfangs genannten Propranololstudien.

Ein Vergleich der Ergebnisse zeigt eine gute Übereinstimmung. So liegen die Abnahme der Anfallshäufigkeit mit 66 % und des Nitritkonsums mit 76 % unter Oxprenolol in der gleichen Größenordnung wie die genannte Besserung unter Propranololmedikation. Auch die eindrucksvolle Besserung (d.h. Minderung der täglichen Anfallshäufigkeit um mehr

als die Hälfte) bei 24 von den 31 Patienten, die die Studie beendeten, entspricht in etwa den oben erwähnten 80 % unter Propranolol.

Vergleich mit klinischen Oxprenololstudien:

Ein Vergleich der Ergebnisse dieser Studie mit denen zweier bereits vorliegender Publikationen über die Resultate einer Oxprenololbehandlung bei Angina pectoris ist aus methodischen Gründen allenfalls qualitativ zulässig.

In beiden Fällen handelt es sich um Doppelblindversuche von 4 Wochen Dauer - alternierend 2 Wochen Placebo- mit 2 Wochen Verum-Medikation. In beiden Studien wurden Patienten zugelassen, deren Anfallshäufigkeit, gemessen an der Dauer der Prüfperioden, zu klein war.

So hatten in dem Kollektiv der Arbeitsgruppe WILSON (250) 7 von 13 Patienten, die die Studie beendeten, weniger als einen Anfall täglich in den Placeboperioden.

Bei den 62 Patienten der Studie von BIANCHI (25) ist gleichfalls die für die Auswahl der Patienten genannte Bedingung von mindestens 3 Anfällen pro Woche recht niedrig. Durch das Einführen eines neuen Parameters für den therapeutischen Erfolg - nämlich das Produkt aus der täglichen Anfallshäufigkeit und der Anfallsintensität (3 Schweregrade) - erhalten die Autoren offensichtlich imposantere Zahlen. Da in den Ergebnissen eine entsprechende Aufschlüsselung dieses Parameters fehlt, ist es nicht möglich, Rückschlüsse auf die Änderung der Anfallshäufigkeit zu ziehen. Zudem handelt es sich um ein Kollektiv ambulanter Patienten, das von 16 verschiedenen Prüfern ausgesucht und beurteilt wurde, so daß weder in der Auswahl noch in der Beurteilung eine Homogenität gewährleistet ist.

Auch die unterschiedliche Dosierung dürfte zum Teil die quantitativ abweichenden Befunde bedingen. Während BIANCHI (25) generell 3 x 40 mg p.d. verabreichte, variierte die Dosierung in der Studie von WILSON (250) erheblich zwischen 60 und 400 mg p.d. Eine Belastungsprüfung ist in keine der Studien einbezogen. Beide Arbeitsgruppen kommen zu dem Schluß, daß sich Oxprenolol einer Placebo-medikation überlegen erweist. Dabei vermindern sich in der Studie von BIANCHI das Produkt aus Anfallshäufigkeit und -intensität sowie der Nitroglycerinkonsum signifikant um etwa 35 %, während ein quantitatives statistisch analysiertes Urteil in der Arbeit WILSONS nicht abgegeben wird.

Nach den obigen Ausführungen dürften diese wenig überzeugenden Resultate zum Teil auf die niedrige Dosierung zu beziehen sein.

Damit erhebt sich die Frage, in welchem Zusammenhang die Effektivität eines Beta-Rezeptoren Blockers mit dem gewählten Applikationsmodus und der Dosierung steht.

So ist zu berücksichtigen, daß der Wirkung eine kompetitive Hemmung zugrunde liegt. D.h., das Ausmaß der Blockade ist abhängig

1. von den am Rezeptor zur Wirkung kommenden Konzentrationen des Beta-Rezeptoren Blockers und
2. von der Relation dieser Konzentration zu der endogen freigesetzten Katecholaminmenge.

Zu 1: Pharmakokinetische Untersuchungen geben Hinweise auf die Korrelation zwischen Applikationsweg und Dosis der Wirksubstanz einerseits und deren Konzentration am Rezeptor andererseits. Über die Pharmakokinetik der einzelnen Beta-Rezeptoren Blocker liegen nur spärliche Angaben vor.

Nach RIESS (192) soll die Resorption nach oraler Applikation von Oxprenolol dank seiner guten Lipoidlöslichkeit im leicht basischen Milieu nahezu vollständig sein. Diese gute Lipoidlöslichkeit führt auch zu einem raschen Abstrom in die Gewebe, so daß z.B. in der Lunge Konzentrationen erreicht werden, die um mehr als das 10-fache über den Blutkonzentrationen liegen.

Die Metabolisierungsrate und die Eliminationsgeschwindigkeit scheinen relativ schnell zu sein, da bereits 6 Stunden nach oraler Applikation von 20 mg mit Tritium markiertem Oxprenolol (192) etwa 50 % der Gesamtradioaktivität im Harn nachzuweisen waren. Eine Kumulation konnte nicht nachgewiesen werden.

Diese pharmakodynamischen Vorgänge der Absorption, der Distribution und der Redistribution, der Metabolisierung und der Elimination scheinen individuell erheblich zu variieren, was aus der großen Streuung der Blutspiegel 2 Stunden nach oraler Applikation von 20 mg Oxprenolol hervorgeht (192). Bei den 4 untersuchten Personen lagen die Zweistundenwerte der Blutspiegel zwischen 40 und 260 ng/ml. Ähnliche Befunde wurden für Alprenolol (52) und Propranolol (99) mitgeteilt.

Hervorgehoben sei in diesem Zusammenhang, daß CORRODI zeigen konnte (52), daß die Streuungen im Blutspiegel nach oraler Administration von 100 mg Alprenolol bei Verdoppelung der Dosis nicht mehr so ausgeprägt waren.

Das Maximum der Serumkonzentration von Oxprenolol (192) wurde etwa 1 - 2 Stunden nach oraler Applikation erreicht. Nach 4 Stunden war der Serumspiegel bei 3 Patienten auf etwa 50 % der maximalen Serumkonzentration abgesunken, bei einem Patienten sogar auf etwa

ein Viertel. Die Beeinflussung der Metabolisierungs-
geschwindigkeit durch andere Pharmaka scheint nach
den Befunden von CORRODI (52) möglich.

Zu 2: Daß Änderungen im Ausmaß der adrenergen Stimulation
bei konstant gehaltener Konzentration des Antagoni-
sten am Rezeptor bisweilen den Effekt der Beta-Blocka-
de durchbrechen können, wird oft nicht bedacht. So
wird eine Minimaldosis kaum in der Lage sein, die
Spitzen der adrenergen Stimulation ausreichend zu
entschärfen. Aus einer Beeinflussung der Ruheherzfrequenz
wird man daher nicht mit hinreichender Sicher-
heit auf eine individuell optimale Dosierung schließen
dürfen.

Diese eben erörterten Probleme machen es wohl verständlich,
daß bei niedriger Dosierung mit Therapieversagern zu rechnen
ist. Diese Schwierigkeiten wurden in der vorliegenden Studie
umgangen, indem unter Anlehnung an die oben genannte Propri-
anololdosis von etwa 200 mg p.d., bei der eindrucksvolle
Besserungen zu erzielen waren (106, 99, 91), eine Tages-
dosis von 240 mg Oxprenolol - auf 4 Einzeldosen à 60 mg
verteilt - gewählt wurde.

Daß auch bei dieser hohen Tagesdosis ein optimaler Schutz
nicht immer gewährleistet war und daß dieser durch Vari-
ation im Einnahmemodus oder durch Erhöhung der Dosis dann
doch erzielt werden konnte, suggerieren die oben mitgeteil-
ten Einzelbeobachtungen.

Als gefürchtete Komplikation einer so hochdosierten Beta-
Rezeptoren Blocker Behandlung wird eine durch die Kon-
traktilitätsminderung (s.o.) hervorgerufene kardiale De-
kompensation angesehen. Eine vor Beginn der Studie bei allen
Patienten eingeleitete Glykosidtherapie sollte dieses Risiko
klein halten.

In diesem Zusammenhang bleibt es zu diskutieren, inwieweit die Digitalisierung einen Einfluß auf die Ergebnisse gehabt haben könnte.

Herzglykoside und Beta Blockade:

Nur unter besonderen Voraussetzungen vermögen Glykoside eine Angina pectoris zu bessern, und zwar nur dann, wenn bei einer Herzinsuffizienz eine Dilatation nach dem La Place'schen Gesetz zu einer starken Zunahme der Spannungsentwicklung und damit des O_2 -Verbrauchs führt (225) und daneben ein erhöhter enddiastolischer Ventrikeldruck die extravasale Komponente des coronaren Gefäßwiderstandes steigert (144).

Hier vermag eine Glykosidgabe trotz ihrer positiv inotropen Wirkung eine Minderung des myokardialen O_2 -Verbrauchs und eine Steigerung der coronaren Durchblutung herbeizuführen, indem die Dilatation beseitigt und der enddiastolische Druck normalisiert werden.

Am nicht insuffizienten Herzen ist jedoch nicht mit einer günstigen Beeinflussung der gestörten Bilanz zwischen myokardialen O_2 -Verbrauch und coronarem O_2 -Angebot zu rechnen. So konnten weder PARKER (178) noch SMITH (223) durch Digitalisierung das Symptom Angina pectoris bessern, wenngleich einige hämodynamische Parameter eine verbesserte Leistung des linken Ventrikels anzeigten.

Die gute Übereinstimmung der Anfallshäufigkeit in den Vorperioden mit der Anfallshäufigkeit in den Placeboperioden spricht dafür, daß die Digitalisierung per se ohne Einfluß auf das Beschwerdebild war.

Diskutiert werden muß ferner, ob eine Digitalisierung durch

ihre positiv inotrope (d.h. den Sauerstoffverbrauch steigernde) Wirkung den bei einer Angina pectoris günstigen Effekt einer Beta Blockade neutralisieren kann.

Die Beantwortung dieser Frage setzt eine theoretische Erörterung des Wirkungsmechanismus beider Pharmaka voraus.

Eine Kontraktilitätssteigerung des Herzens ist nur möglich über eine Aktivierung der Myofibrillen-ATPase. Eine zentrale Stellung zwischen der Erregung an der Zellmembran und dem biochemischen Substrat des Kontraktionsvorgangs - d.h. in der elektro-mechanischen Kopplung - nimmt der Calcium-Influx aus dem tubulären System ins Myoplasma ein (72b).

Während Herzglykoside die Geschwindigkeit der vesikulären und auch mitochondrialen Ca^{++} -Bindung und -Freisetzung erhöhen (103), bewirken Katecholamine über eine Aktivierung der Adenylcyclase eine Permeabilitätssteigerung der Zellmembran für Ca^{++} -Ionen (72b, 107).

Dieser unterschiedliche Angriffspunkt ermöglicht trotz dem gemeinsamen letzten Glied im Wirkungsablauf, der Ca^{++} -abhängigen Aktivierung der Myofibrillen-ATPase, daß Beta-Rezeptoren Blocker eine Kontraktilitätssteigerung durch Katecholamine inhibieren können, ohne die positiv inotrope Digitaliswirkung zu neutralisieren (140 b, 232).

Während so Digitalis einer zu weitgehenden Kontraktilitätsminderung infolge Wegfall der adrenergen Stimulation entgegenwirkt, verhindert es doch andererseits nicht, daß Beta-Rezeptoren Blocker das Herz vor übermäßigen sympathisch vermittelten Kontraktilitätssteigerungen abschirmen.

Dies mindert nach Ansicht verschiedener Autoren (60, 216, 169, 154, 157, 123) das Risiko einer durch Beta-Rezeptoren Blockade herbeigeführten kardialen Dekompensation und erhöht damit die therapeutische Breite dieser Substanzen.

Die günstige Wirkung einer Beta-Rezeptoren Blockade bei Angina pectoris wird nicht erkennbar beeinträchtigt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen sich mit diesem Konzept in Einklang bringen. Trotz Digitalisierung war im klinischen Versuch die Besserung durch Beta-Rezeptoren Blockade evident. Bei keinem der bei Beginn der Studie kompensierten Patienten wurde trotz der hohen Dosis von 240 mg Oxprenolol p.d. eine kardiale Dekompensation ausgelöst.

b) akuter Versuch

Übereinstimmend wird in der Literatur angegeben, daß eine Beta Blockade das Ausmaß ischämischer Endstreckenveränderungen im Belastungs-Ekg verringert, bzw. daß diese erst auf einer höheren Belastungsstufe auftreten (200, 97, 246, 101, 116, 123, 202).

Die eindrucksvolle Besserung der Endstreckenveränderungen in der vorliegenden Studie nach Oxprenololinjektion (5 mg i.v.) bei den 32 Patienten der Two Step- und den 9 Patienten der Fahrradergometer-Gruppe geht hiermit konform.

Ein quantitativer Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien ist aus methodischen Gründen unzulässig.

Ob eine ischämische Endstreckenveränderung ganz oder nur teilweise reversibel ist, hängt davon ab, in welcher Relation die gewählte Belastungsstufe zu der pharmakologisch verbesserten Belastungstoleranz steht.

Generell wird man daher bei relativ niedrigen Belastungsstufen eher eine Normalisierung des Belastungs-Ekg's erwarten dürfen, während sich bei hohen Belastungsstufen

allenfalls Unterschiede im Ausmaß der ST-Streckenänderung zeigten.

Bei der gewählten Belastung - der MASTER-Test entspricht etwa einer Arbeitsleistung von 75 Watt (121) - ist es daher nicht verwunderlich, daß bei 33 Patienten die Belastungsreaktion reversibel war, bei 6 weiteren gebessert werden konnte und nur bei 2 Patienten unbeeinflußt blieb.

In der gleichen Größenordnung liegen auch die Angaben WILLEM'S (246), der Betadrenol^R (KL-255) an der Kletterstufe testete. Er gibt bei einem Kollektiv von 33 Patienten eine Normalisierung bzw. Besserung bei 29 Patienten, keine Besserung in 4 Fällen an.

Auch die Befunde des KALTENBACH'SCHEN Arbeitskreises sind vergleichbar - bei Propranolol und LB 46 wurde eine Verminderung der ischämischen Endstreckenveränderungen auf 40 bzw. 30 % des Ausgangswertes gefunden (123). Dabei liegen jedoch die Arbeitsleistungen zum Teil erheblich oberhalb derer des MASTER-Tests.

Entsprechende Befunde über die Beeinflussung ischämischer Endstreckenveränderungen liegen für Oxprenolol bisher nicht vor.

Die Besserung der elektrokardiographischen Ischämiezeichen bei gleicher Arbeitsleistung - in 3 Fällen der Fahrradergometergruppe sogar trotz gesteigerter Arbeitsleistung - ist als Zeichen einer Zunahme der Belastungstoleranz anzusehen, insbesondere da sie mit einer signifikanten Besserung des subjektiven Befindens einherging. Auch die Befunde der klinischen Prüfung mit Abnahme der Anfallshäufigkeit bei gleichbleibender oder gar deutlich gesteigerter körperlicher Belastung lassen sich so interpretieren.

Diese Zunahme der Belastungstoleranz bei Angina pectoris

Kranken ist für Propranolol durch zahlreiche Untersuchungen erwiesen (101, 129, 200, 177, 102, 26). Für Oxprenolol liegen entsprechende Untersuchungen noch nicht vor.

Veränderungen des Ruhe-Ekg:

Die günstige Beeinflussung pathologischer Endstreckenveränderungen im Ruhe-Ekg durch Sympathikolytika soll im Stande sein, funktionell bedingte Veränderungen der ST-Strecke von organisch bedingten zu differenzieren (158, 234, 81, 173, 211). Aber bereits für die Ergotaminalkaloi-
de konnte nachgewiesen werden, daß so lediglich der Einfluß einer momentan wirksamen vegetativen Komponente neutralisiert werden kann (230, 136), der Ausschluß einer organischen Erkrankung ist auf diese Weise jedenfalls nicht möglich. Der praktische Wert dieser pharmakologischen Tests ist also gering. Auch Beta-Rezeptoren Blocker bringen hier keine Bereicherung, wie es verschiedene Autoren glauben machten (158, 234, 81). Daß 16 von 38 Patienten mit linkspräcordialen Repolarisationsstörungen im Ruhe-Ekg eine deutliche Besserung, meist sogar eine Normalisierung nach Oxprenololgabe zeigten (s. Abb. 2, 3, 5) und daß diese Patienten einem Kollektiv sicher organisch Herzkranker angehörten, demonstriert dies wohl ausreichend.

Antiarrhythmischer Effekt:

Störungen der Reizbildung und der Erregungsleitung mannigfacher Art können durch eine Myokardischämie hervorgerufen werden. So wird von verschiedenen Autoren das Auftreten gehäufter Extrasystolen unter Belastung als Ischämie-
reaktion gedeutet (76, 15, 152).

Nun ist dieses Symptom hinsichtlich seiner auslösenden Ursachen unspezifisch. Während einer Belastung können nicht nur eine Ischämie, sondern auch eine Änderung der vegetativen Tonuslage oder aber eine Überdehnung des Myokards bei Belastungsinsuffizienz zu Reizbildungsstörungen führen (112). Wenngleich also die diagnostische Bedeutung unter Belastung auftretender Extrasystolen hierdurch eingeschränkt ist (104, 12), sind die bei 2 Patienten (s. Abb. 4) während der Belastungsprüfung gleichzeitig mit ischämischen Endstreckenveränderungen auftretenden gehäuften ventrikulären Extrasystolen am ehesten als Ischämiefolge zu interpretieren. Wenn nun beides, die ischämische Endstreckenveränderung und die Extrasystolie, nach Oxprenolol ausbleibt, kann hieraus nicht unbedingt auf eine antiarrhythmische Wirkung des Pharmakons geschlossen werden.

Ein solcher antiarrhythmischer Effekt liegt jedoch nach den Berichten über die günstige Beeinflussung ventrikulärer und supraventrikulärer Tachykardien, Vorhofflimmern und -flattern sowie ventrikulärer und supraventrikulärer Extrasystolen (80, 79, 180, 18, 19, 164, 238, 156) vor.

Die günstige antiarrhythmische Wirkung der Beta-Rezeptoren Blocker kann möglicherweise nur zum Teil mit einer spezifischen Adrenolyse in Zusammenhang gebracht werden.

Die meisten Beta-Rezeptoren Blocker besitzen neben der spezifischen anti-adrenergen Wirkung noch unspezifische lokalanästhetische oder membranstabilisierende Eigenschaften (10, 237, 71, 145). So zeigen z.B. beide Isomere von Propanolol eine gleichermaßen membranstabilisierende Wirkung, während die linksdrehende Form bezüglich der spezifischen Beta Blockade 100 mal wirksamer als die d-Form ist (114). Während in therapeutischen Dosen nur die l-Form zu einer deutlichen Verminderung der Sinus-

frequenz führt und die AV-Überleitung bei Vorhofflimmern oder -flattern verlangsamt, zeigt die d-Form bei atrialen und ventrikulären ektopen Rhythmusstörungen gleiche Effektivität (115, 4). Damit stimmt überein, daß klinische Berichte von einer vergleichsweise geringen antiarrhythmischen Wirkung von INPEA, einem Beta-Rezeptoren Blocker mit nur geringer membranstabilisierender Wirkung sprechen (62).

Der Streit, ob die antiarrhythmischen Eigenschaften der Beta-Rezeptoren Blocker mehr der spezifischen Beta Blockade oder mehr der membranstabilisierenden Wirkung zuzuschreiben sind, ist noch nicht entschieden. Vergleichende klinische Untersuchungen sind in ihrer Aussagefähigkeit sehr eingeschränkt, da bei der Heterogenität der behandelten Rhythmusstörungen und der zugrunde liegenden Krankheitsbilder Zweifel an der Homogenität der verglichenen Kollektive nie völlig ausgeräumt werden können. Auch der konträre Standpunkt, daß nämlich die antiarrhythmische Wirkung isoliert der spezifischen Beta Blockade zuzuschreiben sei, wird von einzelnen Autoren vertreten (71, 11).

Die vorliegende Studie kann keinen Beitrag zu diesem Problem liefern. Zwei Beobachtungen weisen jedoch darauf hin, daß Oxprenolol kein indifferentes Pharmakon in Hinblick auf die elektrophysiologischen Phänomene am Herzen ist.

Der Einfluß antiarrhythmischer Pharmaka auf die AV-Überleitung ist unter Ruhebedingungen nicht immer evident (215). So war auch mit einer Ausnahme im Ekg keine Verlängerung der PQ-Zeit zu beobachten. Daß aber diese eine Ausnahme kein Zufallsbefund ist, belegen eigene Untersuchungen. Bei atrialer Stimulation konnte ein ausgeprägter negativ dromotroper Effekt nachgewiesen werden, der nach den gleichzeitig abgeleiteten His Bündel Elektrogrammen isoliert im nodalen Bereich zum Tragen kommt (170). Analoge Befunde

liegen z.B. auch für Propranolol (23) und LB 46 (170) vor.

Auch der beobachtete SA-Block II° ist wohl Folge einer sino-atrialen Leitungsstörung und nicht einer Reizbildungsstörung, da eine Wenckebachperiodik beobachtet wurde.

In beiden Fällen wurde möglicherweise eine latente Leitungsstörung unter Oxprenololgabe manifest, wobei dahingestellt sei, ob hierfür ein Wegfall der adrenergen Stimulation oder ein unspezifischer Effekt verantwortlich ist. Immerhin unterstreichen diese Befunde, daß SA- oder AV-Blockierungen als Kontraindikationen für eine Beta-Rezeptoren Blocker Behandlung zu gelten haben.

c) Nebenwirkungen

Ernsthaftere Nebenwirkungen, die mit Sicherheit auf die Oxprenololmedikation bezogen werden könnten, wurden nicht beobachtet. Zum Teil mag dies auf die Auswahl des Krankengutes zurückzuführen sein, in dem Patienten mit manifester kardialer Dekompensation, mit Asthma bronchiale oder asthmoider Bronchitis und mit schweren arteriellen Durchblutungsstörungen ausgeschlossen wurden.

Die bei dem Patienten Nr. 30 beobachteten Blutdruckkrisen in den Anfangsstadien eines Myokardinfarktes, der am 2. Tag der Oxprenololmedikation eintrat, ließen an eine Potenzierung der vasopressorischen Adrenalinwirkung (224, 118, 219) durch die Beta Blockade denken.

Bei einem unter vermehrter adrenerger Stimulation stehenden Infarktkranken (105, 83) kann eine durch diesen Mechanismus herbeigeführte Erhöhung des peripheren Widerstandes zu einer verhängnisvollen Mehrbelastung des geschädigten Herzens führen. Neben der Kontraktilitätsmin-

derung steht auch diese Wirkung der Anwendung von Beta-Rezeptoren Blockern beim Myokardinfarkt entgegen.

Die durch Beta-Rezeptoren Blocker verursachte Senkung des arteriellen Blutdrucks, die im vorliegenden Kollektiv an einer signifikanten Senkung des systolischen Drucks bei 11 Patienten zu erkennen war, steht in scheinbarem Widerspruch zu dem oben Gesagten. Der blutdrucksenkende Effekt einer Therapie mit Beta-Rezeptoren Blockern bei akuter und chronischer Applikation wird in zahlreichen Studien beschrieben (87, 132, 183, 64, 235, 78, 252 b, 86, 106) und auch therapeutisch genutzt (191, 253, 233, 61, 183, 221).

Es ist letztlich unklar, wie Beta-Rezeptoren Blocker zu dieser Blutdrucksenkung führen. Diskutiert werden in erster Linie eine Abhängigkeit von der Senkung des Herzzeitvolumens, eine in hohen Dosen zur Geltung kommende Blockierung der Alpha-Rezeptoren, eine Hemmung der Reninfreisetzung, ein Heraufsetzen der Empfindlichkeit der Rezeptoren im Carotissinusgebiet und schließlich ein von einer spezifischen Beta-Rezeptoren Blockade unabhängiger peripherer Effekt (237, 155, 231, 183, 88).

Wie auch immer diese durch Beta-Rezeptoren Blocker hervorgerufene Blutdrucksenkung zustande kommen mag, eine übermäßige Katecholaminfreisetzung wird trotzdem bei abgeschirmten Beta-Rezeptoren durch vorzugsweise Erregung der vasokonstriktorisches Alpha-Rezeptoren zu einer unverhältnismäßigen Zunahme des peripheren Gesamtwiderstandes führen und je nach Ausgangslage auch eine beträchtliche Blutdrucksteigerung nach sich ziehen können.

Beta-Rezeptoren Blocker vermögen die durch Katecholamine herbeigeführte Lipolyse und Glykogenolyse zu inhibieren (168, 22, 237, 240, 207). Letztere Wirkung kann theoretisch zu einer Hypoglykämie führen (133). Bei den insulin-

bedürftigen Diabetikern der klinischen Studie war jedoch eine Beeinflussung des Zuckerstoffwechsels nicht zu erfassen. Möglicherweise beruhten aber die von mehreren Patienten geklagten Schweißausbrüche bei körperlicher Belastung unter Oxprenololmedikation auf einer flüchtigen Hypoglykämie.

d) Wirkungsmechanismus

Beta-Rezeptoren Blocker haben insbesondere dort ihren Eingang in die Therapie gefunden, wo ein überschießender Sympathikotonus eine pathophysiologisch wichtige Rolle spielt, so in der Behandlung des hyperkinetischen Herzsyndroms (3, 125, 33, 119) oder in der konservativen Therapie (prä- oder postoperativ) des Phäochromozytoms zusammen mit Alpha-Rezeptoren Blockern (205). Auch die günstigen Erfolge einer Beta Blockade bei Alkoholentzugssyndromen werden so gedeutet, daß hier ein überschießender Sympathikotonus an deren Zustandekommen beteiligt ist (45).

Bei der idiopathischen hypertrophischen Subaortenstenose (IHSS, obstruktive Cardiomyopathie) ist man beim Einschätzen der Rolle der Katecholamine in der Ätiologie dieser Erkrankung eher zurückhaltend geworden (96, 34). Da jedoch eine Beta Stimulation über die Zunahme der Auswurfgeschwindigkeit und die Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes zu einer vermehrten Obstruktion führt (35), ließ eine Beta-Rezeptoren Blockade eine Abnahme des Druckgradienten erwarten. Dies konnte durch hämodynamische Studien bestätigt werden (134, 213). Dementsprechend berichten auch klinische Arbeiten über deutliche Besserungen der objektiven Befunde und der subjektiven Beschwerden unter Beta-Rezeptoren Blockade (16, 30, 49, 131, 212).

Auch bei der Fallot'schen Tetralogie soll die durch Beta-Rezeptoren Blockade verminderte Auswurfgeschwindigkeit des rechten Ventrikels dazu führen, daß die durch Septumhypertrophie verschlimmerte Obstruktion der Ausflußbahn nicht voll zum Tragen kommt. Infolge der so verbesserten Lungenperfusion treten hypoxämische Zustände seltener auf (55, 113, 222, 128).

Auch als Adjuvans in der Behandlung der Thyreotoxikose hat sich die Beta-Rezeptoren Blockade bewährt, soweit es darum geht, Krankheitssymptome zu mildern, die über das sympathische Nervensystem vermittelt werden (220, 229, 244).

Bereits in der Einleitung wurde darauf hingewiesen, daß der günstige Effekt der Beta-Rezeptoren Blocker bei Angina pectoris auf einem Abschirmen der positiv inotropen und positiv chronotropen Katecholaminwirkung beruht. Allerdings werden auch noch andere Mechanismen diskutiert, die für die antianginöse Wirkung verantwortlich oder mitverantwortlich sein könnten.

PARRATT (179) äußerte z.B. die Vermutung, die ausgeprägte lokalanästhetische Wirkung von Propranolol (159) dämpfe direkt die Schmerzperzeption an den Rezeptoren im Herzen, ohne Einfluß auf die zugrunde liegenden metabolischen Ursachen des Schmerzes zu nehmen.

Kontrollierte klinische Studien mit rechtsdrehenden Isomeren von Propranolol (9, 249) und Alprenolol (27, 28), die zwar lokalanästhetische aber keine nennenswerten Beta blockierenden Eigenschaften aufweisen, konnten zeigen, daß dieser lokalanästhetischen Wirkung keine Bedeutung für die Therapie der Angina pectoris zukommt.

So konnte WOLFSON auch keine Beeinflussung extrakardialer thorakaler Schmerzsyndrome durch Propranolol nachweisen (252 b).

Auch eine Beeinflussung der zentralen Schmerzperzeption scheint nicht am Wirkungsmechanismus beteiligt. So wurde ein sedativer und antikonvulsiver Effekt von Propranolol an Ratten erst in sehr hohen Dosen (5 - 10 mg/kg) deutlich (138). Dabei ist diese zentrale Eigenwirkung nicht an die Beta-Adrenolyse gebunden und kann, wie z.B. bei INPEA, auch fehlen (237).

Der für die anti-anginöse Wirkung mitverantwortliche negativ chronotrope Effekt war sowohl an der Abnahme der Ruheherzfrequenz (klinische Studie: 12,8 % - $p < 0,001$; Two Step Kollektiv: 11,9 % - $p < 0,001$; Fahrradergometergruppe: 6,1 % - nicht signifikant) als auch an der Belastungsfrequenz (akuter Versuch: 11 - 17 % - $p < 0,001$) zu erkennen.

Vergleichbare Propranololdosen führen zu Senkungen der Ruhe- und Belastungsfrequenz in ähnlicher Größenordnung (13 - 24 %) (252 b, 86, 202, 99, 106). Äquipotente Dosen - bestimmt an der Unterdrückung der Isoproterenoltachykardie - führen beim Vergleich zu einer etwas stärkeren Frequenzsenkung nach Oxprenolol (17, 20, 21).

Verständlicherweise ist das Ausmaß der Pulsverlangsamung in Ruhe abhängig von der Ausgangsfrequenz, d.h. vom aktuellen Sympathikotonus (238). Erwähnenswert sind in diesem Zusammenhang die Befunde IMHOFs (117), der nach oraler Oxprenololapplikation (40 mg) an Ski-Springern eine Minderung der Emotionstachykardie um 34 % nachwies, während die Belastungstachykardie nur um 15 % abnahm. Aus dieser Beobachtung wird der Schluß abgeleitet, daß eine emotionell ausgelöste Tachykardie in erster Linie durch Beta-Rezeptoren vermittelt wird, während bei einer Belastungstachykardie auch andere Mechanismen beteiligt sind.

Bei der Besprechung der Determinanten des myokardialen

Sauerstoffverbrauchs (s.o.) wurde die Herzfrequenz als der Faktor herausgestellt, der die Spannungsentwicklung pro Zeiteinheit bestimmt. So würde also die negativ chronotrope Oxprenololwirkung zu einer Abnahme der Spannungsentwicklung und damit einer Verminderung des myokardialen O_2 -Verbrauchs führen. Aber auch eine Beeinflussung der anderen Seite der Bilanz ist in Erwägung zu ziehen. Durch eine frequenzabhängige Zunahme der coronarwirksamen Diastolendauer wäre eine Verbesserung des coronaren Durchflusses möglich. Da aber die Kontraktilitätsänderung gleichzeitig zu einer Zunahme der Druckanstiegs- und Austreibungszeit - also der Systolendauer - führt (87, 142, 147, 84), wird diesem Effekt entgegengewirkt. Daneben muß berücksichtigt werden, daß eine Verlängerung der Auswurfzeit eine unökonomische (242) Zunahme der Haltearbeit und damit des myokardialen Sauerstoffverbrauchs mit sich bringt (177). Ferner führt eine Zunahme des Herzvolumens bei Anstieg des enddiastolischen Drucks (84, 68, 47, 195) nach Beta Blockade zu einer vermehrten Spannungsentwicklung und einer Zunahme des Sauerstoffverbrauchs. Auf die Beeinflussung des extravaskulären coronaren Gefäßwiderstandes durch den angehobenen Füllungsdruck wurde bereits bei der Besprechung der Digitalismedikation hingewiesen.

Wird ein Koronarkranker belastet, so treten im Kontrollversuch und unter Beta-Rezeptoren Blockade hämodynamische Veränderungen auf, die qualitativ nicht sehr voneinander abweichen. So fallen insbesondere ein Anstieg des ventrikulären Füllungsdruckes, des enddiastolischen und endsystolischen Volumens und eine im Vergleich zu Herzgesunden verringerte Zunahme der Auswurfleistung auf (176, 51, 214, 175, 141, 132, 251).

Während im ersten Fall die mangelnde Substratversorgung ischämiebedingte Kontraktilitätsstörungen zur Folge hat,

ist es im zweiten Fall die kompetitive Hemmung der adrenerg induzierten Kontraktilitätszunahme, die dazu führt, daß das Herz seine Leistungssteigerung wie ein denerviertes Herz nach dem Starling-Mechanismus mit erhöhtem Füllungsdruck erbringen muß. Der Unterschied bei der Belastung koronarkrankter Patienten ohne und mit Beta-Rezeptoren Blocker liegt also weniger in den hämodynamischen Veränderungen, sondern vielmehr darin, daß im ersten Fall die Koronarreserve ausgeschöpft ist, während im zweiten Fall, dank der aufgezwungenen ökonomischeren Arbeitsweise, eine Ischämie noch nicht vorzuliegen braucht.

Bei einem nicht unbeträchtlichen Teil der Angina pectoris Patienten lassen sich in Ruhe oder unter Belastung Kontraktionsanomalien nachweisen, die zum Teil zu schwerwiegenden hämodynamischen Veränderungen führen (143, 109, 14). Solche Assynergien können nach einer Studie von HELFANT (108) in Einzelfällen durch eine Beta-Rezeptoren Blockade hervorgerufen oder verschlimmert werden, wobei der zugrunde liegende Mechanismus unklar ist. Dieser Beobachtung kommt eine Bedeutung insofern bei, als sie einerseits Therapieversager und andererseits unerwartete kardiale Dekompensationen erklären könnte.

Der coronare Durchfluß wird unter einer Beta-Rezeptoren Blockade deutlich gedrosselt (141, 251, 167, 153). Dies ist wohl überwiegend als adaptative Abnahme bei nachweisbar vermindertem myokardialen Sauerstoffverbrauch zu deuten (141), zum Teil wird aber auch eine direkte Beeinflussung der coronaren Vasomotorik angenommen (251). Dabei soll gerade diese coronare Vasokonstriktion in Gefäßbereichen, die nicht von einer Koronarsklerose betroffen sind - nach CRAVEN (54) ist die Vasokonstriktion auf nicht ischämische Herzmuskelareale beschränkt - Distributionsstörungen der coronaren Durchblutung bessern (251).

Nennenswerte Veränderungen im Stoffwechsel der energieliefernden Substrate des Myokards konnten nicht erfaßt werden (168, 251), so daß die anti-anginöse Wirkung der Beta-Rezeptoren Blocker so nicht zu erklären ist.

Diese Ausführungen machen deutlich, daß im Einzelfall die Resultante dieser teils günstigen, teils ungünstigen Beeinflussungen der Bilanz zwischen coronarem O_2 -Angebot und myokardialen O_2 -Verbrauch entscheidet, wieweit ein koronarkranker Patient von einer Beta-Rezeptoren Blockade profitiert.

Bei der Komplexität der Zusammenhänge lassen sich im konkreten Fall aus Veränderungen einfach zugänglicher Parameter wie Pulsfrequenz, arterieller Blutdruck, Tension-Time Index etc. keine prognostischen Schlüsse auf den klinischen Erfolg einer Beta Blockade ableiten. So fand sich auch in der vorliegenden Studie keine sichere Korrelation zwischen dem Ausmaß der Herzfrequenz- und Blutdrucksenkung und dem therapeutischen Erfolg der Oxprenololbehandlung im individuellen Fall.

Die Beta-Rezeptoren Blocker haben zu einer Bereicherung des therapeutischen Spektrums bei der Angina pectoris geführt. Freilich sind dem durch sie erzielten Erfolg Grenzen gesetzt. Trotz Ökonomisierung der Herzarbeit wird es genug Fälle geben, die nicht soweit gebessert werden können, daß sie unter den alltäglichen Belastungen beschwerdefrei bleiben. So wurden auch in der vorliegenden Studie nur 7 Patienten völlig oder fast beschwerdefrei.

Bei einer individuell unterschiedlichen Belastungsgrenze wird die Erschwerung des coronaren Durchstroms durch den Anstieg des Füllungsdrucks und die vermehrte Spannungs-

entwicklung durch Zunahme des Herzvolumens den O_2 -sparenden Effekt einer Frequenz- und Kontraktilitätsminderung durch Beta Blockade neutralisieren. Hieraus leitet sich die Rechtfertigung einer Kombinationstherapie mit Nitritpräparaten ab. Diese können über eine Abnahme des venösen Rückstroms den Füllungsdruck senken und das Herzvolumen verkleinern (74, 248, 24). Auf diese Weise vermögen sie die durch Beta Blockade gesteigerte Belastungstoleranz noch weiter zu erhöhen (201, 123, 1, 200).

Langzeitstudien von WOLFSON (252 a) und AMSTERDAM (5) geben an, daß die Mortalität in einem mit Propranolol behandelten Kollektiv Angina pectoris Kranker signifikant niedriger war als in einer Vergleichsgruppe. Da eine Beeinflussung der zugrunde liegenden coronaren Gefäßerkrankung nicht anzunehmen ist, wäre am ehesten eine protektive Wirkung gegen ischämiebedingte Arrhythmien zu diskutieren. Es bleibt jedoch prospektiven Studien an großen Kollektiven vorbehalten, zur weiteren Abklärung dieser überaus wichtigen Probleme beizutragen.

D. Zusammenfassung

Der Beta-Rezeptoren Blocker Oxprenolol (Trasicor^R, 1-Isopropylamino-3-(o-allyloxyphenoxy)-2-propanolol Hydrochlorid) wurde an 33 Patienten mit Angina pectoris klinisch in einer Einfach-Blindstudie im individuell-therapeutischen Vergleich in Anlehnung an die Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung von P. MARTINI (150) geprüft. Dabei wurde eine Tagesdosis von 240 mg, auf 4 Einzeldosen verteilt, verabreicht.

Bei alternierender Zuteilung zum Beginn mit Verum- oder

Placebomedikation wechselten im Verlauf der Studie, je nach Dauer des stationären Aufenthaltes, bis zu 5 Perioden - bei einer Dauer der einzelnen Periode von 7 Tagen - einander ab.

Als Kriterien des therapeutischen Erfolgs wurden die Anfallshäufigkeit, der tägliche Nitroglycerinkonsum, die Anfallsintensität und die Belastungstoleranz herangezogen.

Für das Gesamtkollektiv konnte unter Oxprenololmedikation eine Minderung der Anfallshäufigkeit um 66,2 % ($p < 0,001$) und des Nitroglycerinkonsums um 76 % ($p < 0,001$) nachgewiesen werden. 24 Patienten erlitten in den Verumperioden weniger als halb so viel Anfälle als in den Placeboperioden, davon waren 7 Patienten nahezu beschwerdefrei (weniger als 2 Anfälle pro Woche). Bei den 14 Patienten, die unter Verumapplikation durchschnittlich mehr als einen Anfall p.d. angaben, war die Anfallsintensität unter Oxprenolol signifikant ($p < 0,01$) geringer als in den Placeboperioden.

Diese Besserung des subjektiven Befindens, wie es aus den täglichen Protokollen über die zurückgelegte Wegstrecke und die Dauer der täglichen Spaziergänge entnommen werden konnte, war nicht durch eine verminderte körperliche Aktivität erkauft - mit einer Ausnahme. Bei 6 Patienten waren besonders eindrucksvolle Besserungen der Belastungstoleranz festzustellen. Nur bei einem Patienten war unter Oxprenololmedikation eine signifikante Zunahme der Anfallshäufigkeit ($p < 0,05$) zu verzeichnen.

Die negativ chronotrope Wirkung der Oxprenololmedikation kam in einer für das Gesamtkollektiv signifikanten Senkung der Ruheherzfrequenz um 12,8 % ($p < 0,001$) zum Ausdruck. Eine Abnahme des systolischen Blutdrucks um 8,8 % konnte für das Gesamtkollektiv statistisch nicht gesichert werden. Der diastolische Blutdruck zeigte im Mittel keine wesentliche Änderung.

Schwerwiegende Nebenwirkungen, die mit Sicherheit auf die Oxprenololmedikation zu beziehen waren, wurden nicht beobachtet. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß alle Patienten vor Beginn der klinischen Studie digitalisiert worden waren.

Zusätzlich zu der klinischen Studie wurde im akuten Versuch die Beeinflussung der ischämischen Endstreckenveränderung im Belastungs-Ekg an 41 Patienten nach Gabe von 5 mg Oxprenolol i.v. untersucht. Die Befunde wurden mit einem Leerversuch verglichen, der entweder 1 Stunde vor oder 1 Tag nach der Belastung unter Pharmakaeinfluß stattfand. Vor diesem Leerversuch wurden 5 ml physiologische NaCl-Lösung als Placebo injiziert. An diesem Test nahmen nur Patienten teil, bei denen das Ausmaß der pathologischen Belastungsreaktion im Leerversuch reproduzierbar war und die nicht unter Digitalismedikation standen.

Bei 32 Patienten wurde als Belastung der doppelte Two Step Test nach MASTER gewählt. 9 Patienten nahmen an einer Fahrradergometerbelastung (40 - 80 Watt bei 40 Umdrehungen/min) im Liegen teil.

Dabei war die im Vergleichs-Ekg in allen Fällen pathologische Belastungsreaktion in 33 Fällen reversibel, bei 6 Patienten konnte sie gebessert werden und blieb nur zweimal unbeeinflusst.

Bei 16 von 38 Patienten mit linkspräcordialen Repolarisationsstörungen war unter Oxprenololgabe eine deutliche Besserung oder Normalisierung zu verzeichnen.

Die negativ chronotrope Oxprenololwirkung kam im Two Step Kollektiv in einer Senkung der Ruheherzfrequenz von 11,9 % ($p < 0,001$) und der Belastungsfrequenz zwischen 11,1 und 16,9 % ($p < 0,001$) zum Ausdruck. Im kleineren Kollektiv

der Fahrradergometergruppe ließ sich die Abnahme der Ruheherzfrequenz um 6,1 % statistisch nicht sichern, die Verminderung der Belastungstachykardie zwischen 13,6 und 17 % war dagegen hochsignifikant ($p < 0,001$).

Nach einer eingehenden Diskussion der Methodik werden die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den Ergebnissen kontrollierter klinischer Propranololstudien verglichen und Überlegungen zum Wirkprinzip einer Beta-Rezeptoren Blockade bei Angina pectoris vorgetragen.

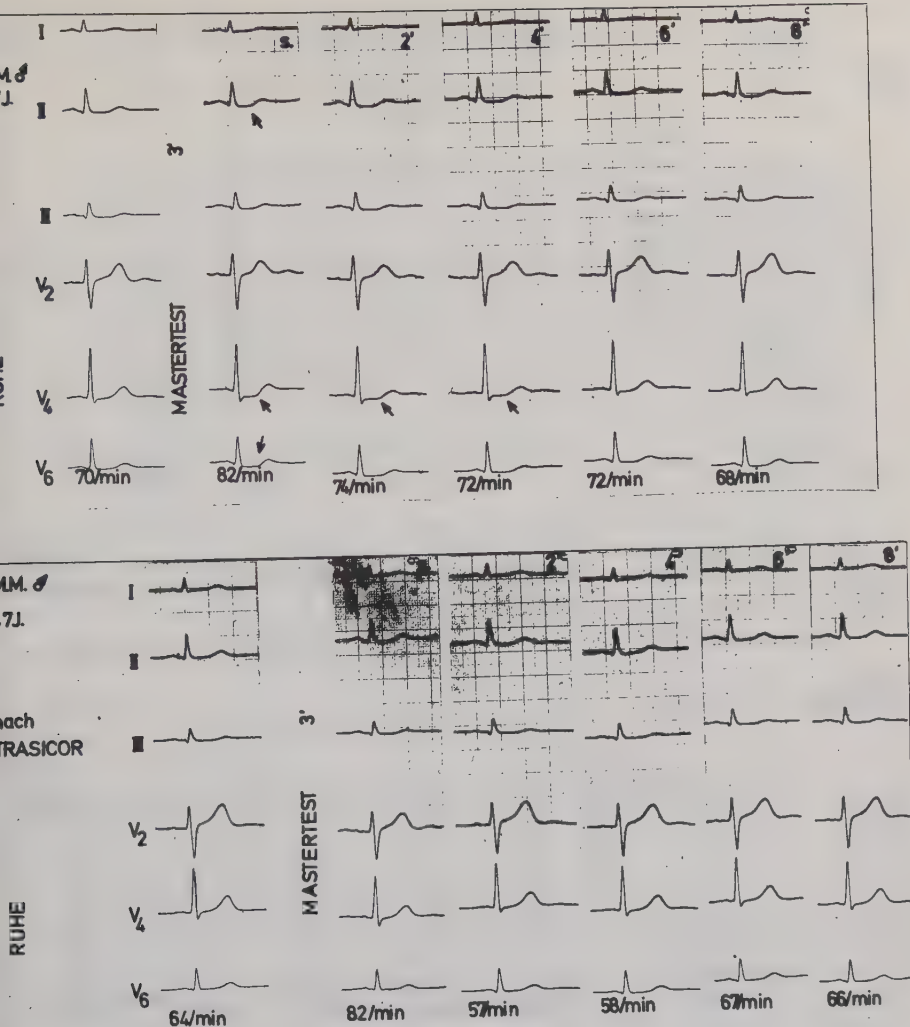


Abb. 1: Originalregistrierung von Ekg (Abl. I, II, III, V₂, V₄, V₆) vor, sofort und 2, 4, 6 sowie 8 min nach einem doppelten Two Step Test bei einem 47-jährigen Patienten mit Angina pectoris (Patient Nr. 5 der Two Step Gruppe). Oben ist im Leerversuch eine ausgeprägte ischämische ST-Strecken Senkung von maximal 0,3 mV in Abl. V₄ zu erkennen, die nach vorheriger Oxprenololgabe (untere Abb.) völlig ausbleibt.

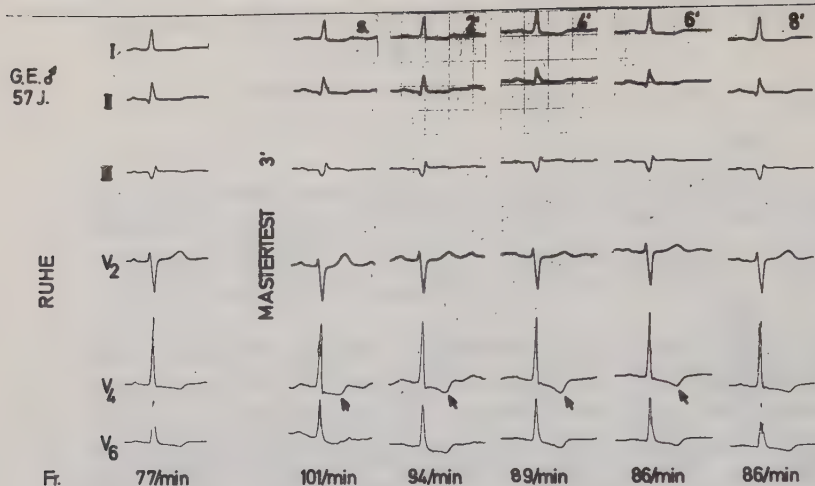


Abb. 2: Originalregistrierung von Ekg (Abl. I, II, III, V₂, V₄, V₆) vor, sofort und 2, 4, 6 sowie 8 min nach einem doppelten Two Step bei einem 57-jährigen Patienten (Patient Nr. 6 der Two Step Gruppe). Oben ist im Leerversuch eine ausgeprägte ischämische ST-Senkung in Abl. V₄ von 0,3 mV zu erkennen, die nach vorheriger Oxprenololgabe (untere Abb.) nur 0,1 mV beträgt und flüchtiger ist. Auffallend ist auch die Besserung der linkspräcordialen Repolarisationsstörungen im Ruhe-Ekg.

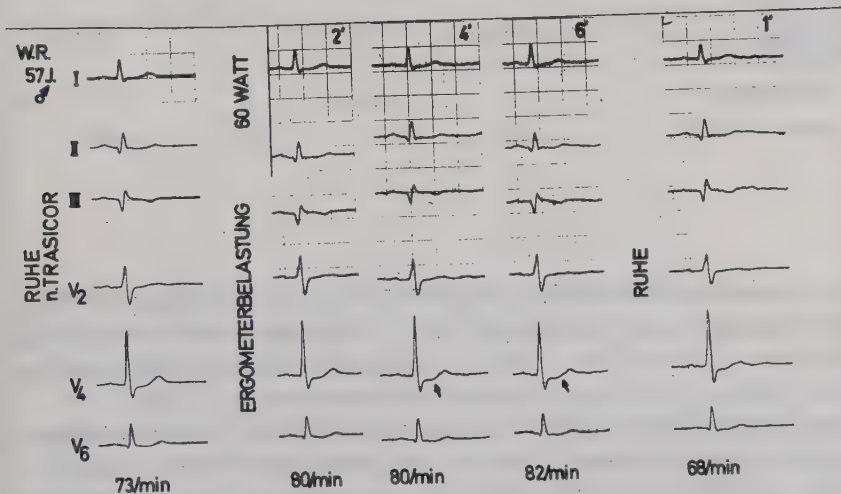
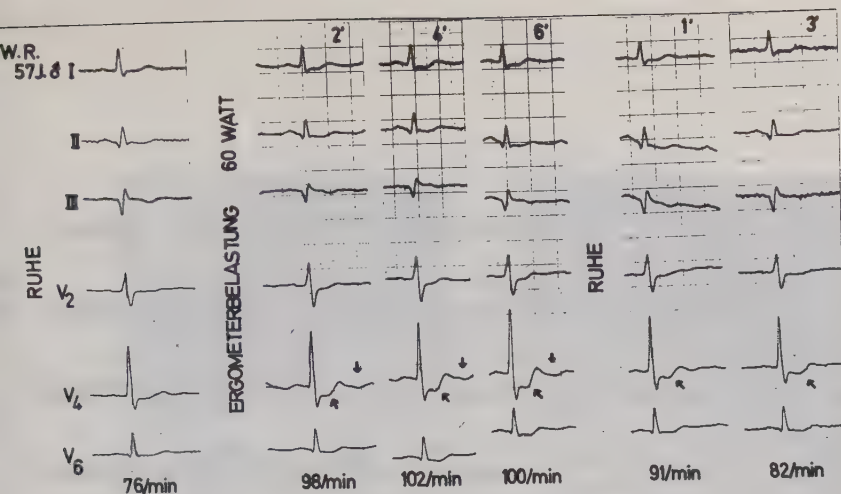


Abb. 3: Originalregistrierung von Ekg (Abl. I, II, III, V_2 , V_4 , V_6) vor, während und nach einer Fahrradergometerbelastung (60 Watt bei 40 U/min) bei einem 57-jährigen Patienten mit Angina pectoris (Patient Nr. 2 der Fahrradergometergruppe). Oben ist im Leerversuch eine ausgeprägte pathologische Belastungsreaktion mit einer maximalen ST-Senkung von 0,5 mV und einer negativen U-Welle in Abl. V_4 zu erkennen. Unter Oxprenololeinfluß (untere Abb.) tritt in Abl. V_4 nur noch eine ST-Senkung von 0,2 mV auf. Auffallend ist auch im Ruhe-Ekg die Besserung der linkspræcordialen Repolarisationsstörungen.

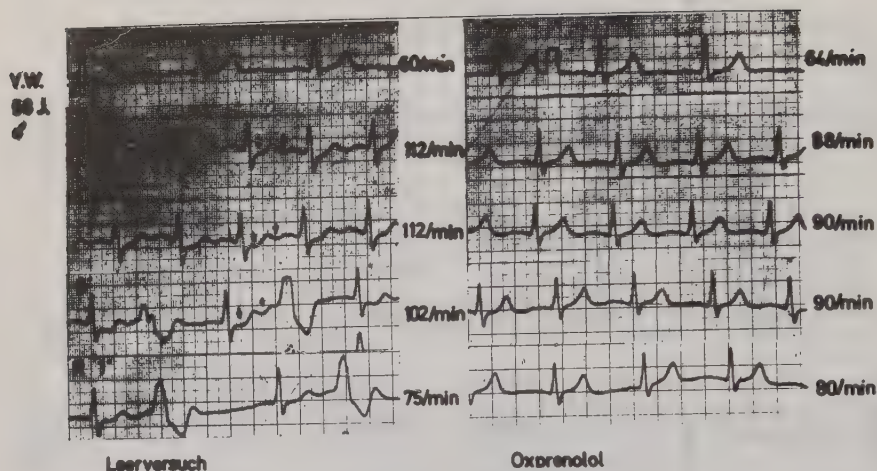


Abb. 4: Originalregistrierung von Ekg (Abl. V_4) vor (R), während (B 2', 4' und 6') und 1 min nach (R 1') Fahrradergometerbelastung (80 Watt bei 40 U/min) bei einem 58-jährigen Patienten mit Angina pectoris (Patient Nr. 4 der Fahrradergometergruppe). Links ist eine ausgeprägte pathologische Belastungsreaktion im Leerversuch mit horizontaler ST-Senkung von 0,3 mV, negativer U-Welle und monotopen ventrikulären Extrasystolen dargestellt. Bei der Wiederholung der Belastung 10 min nach i.v. Injektion von 5 mg Oxprenolol ist keine pathologische Belastungsreaktion mehr zu erkennen (rechte Bildhälfte).

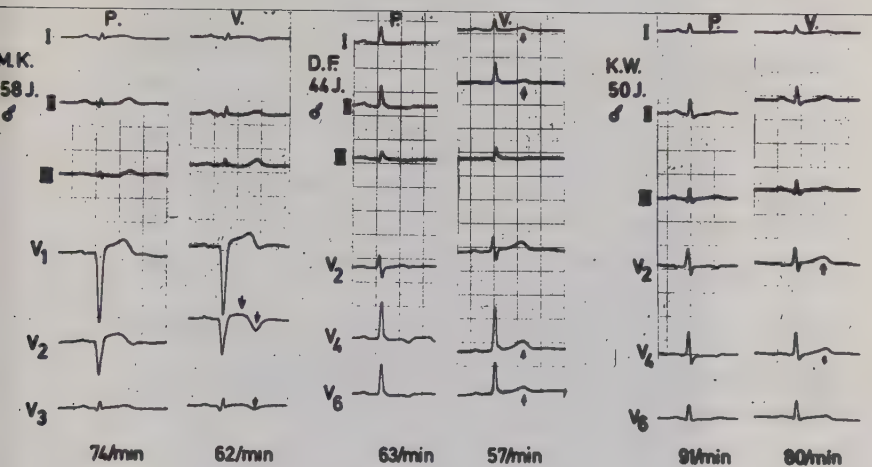


Abb. 5: Veränderungen des Ruhe-Ekg. Originalregistrierung von Ekg (Abl. I, II, III, V₂, V₄ und V₆) vor (P) und nach (V) Gabe von 5 mg Oxprenolol i.v. bei:

- a) Einem 58-jährigen Patienten (Nr. 10 des akuten Versuchs). Hier ist unter Oxprenololmedikation eine Verminderung der ST-Elevation im Bereich des alten Vorderwandinfarktes mit gleichzeitiger Ausbildung einer terminal negativen T-Welle zu erkennen.
- b) Einem 44-jährigen Patienten (Nr. 18 des akuten Versuchs). Eine atemunabhängige T-Inversion in V₄ und V₆ wird beseitigt.
- c) Einem 50-jährigen Patienten (Nr. 13 des akuten Versuchs). Normalisierung der insbesondere in den Wilsonableitungen zu erkennenden Repolarisationsstörungen.

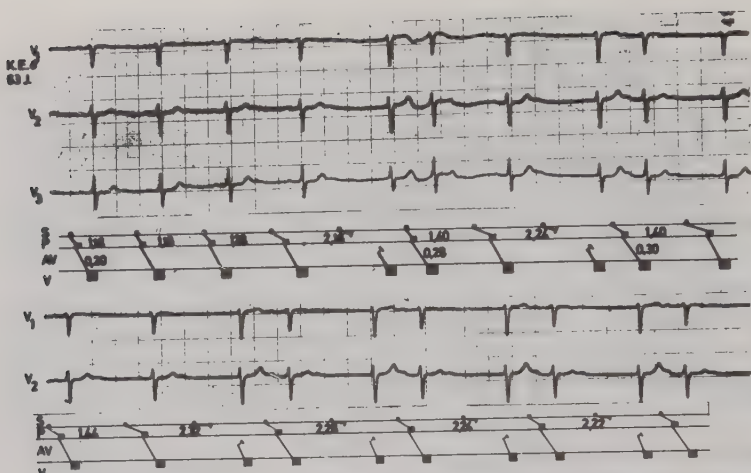


Abb. 6: Originalregistrierung von Ekg (Abl. V_1 , V_2 , V_3) eines 63-jährigen Patienten mit Angina pectoris (Patient Nr. 8 der Two Step Gruppe) 5 min nach i.v. Injektion von 5 mg Oxprenolol. Der Papiervorschub beträgt 25 mm/sec. In der oberen Hälfte ist das Auftreten eines SA-Blockes mit Wenckebachperiodik zu erkennen, in der unteren Hälfte entwickelt sich aus dem 3:2 SA-Block mit Wenckebachperiode ein konstanter 2:1 SA-Block. Das Bild wird kompliziert durch einfallende Ersatzschläge, deren Kopplungsintervall 1,4 bis 1,5 sec beträgt. Die Rückwärtsleitung dieser Ersatzschläge zum Vorhof ist blockiert, so daß eine Mobitz'sche Interferenzdissoziation resultiert. Über lange Strecken findet sich so bei 2:1 SA-Block das Bild eines Ersatz-Normalschlag Bigeminus (Escape-Capture Bigeminus).

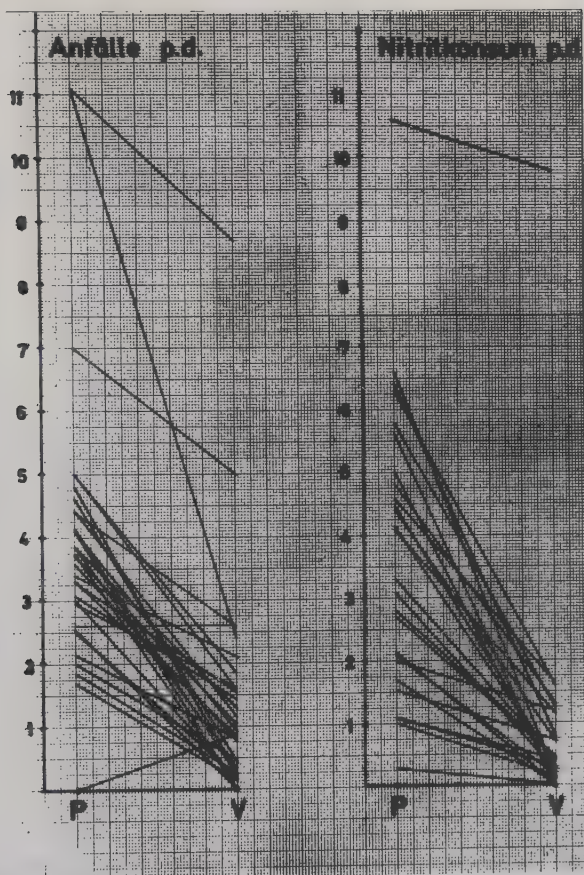


Abb. 7: Graphische Darstellung der Mittelwerte der täglichen Anfallshäufigkeit (links) und des täglichen Nitroglycerinkonsums (rechts) unter Placebo (P) und unter Oxprenololeinfluß (V). Die jeweils zueinandergehörenden Werte sind durch Linien verbunden.

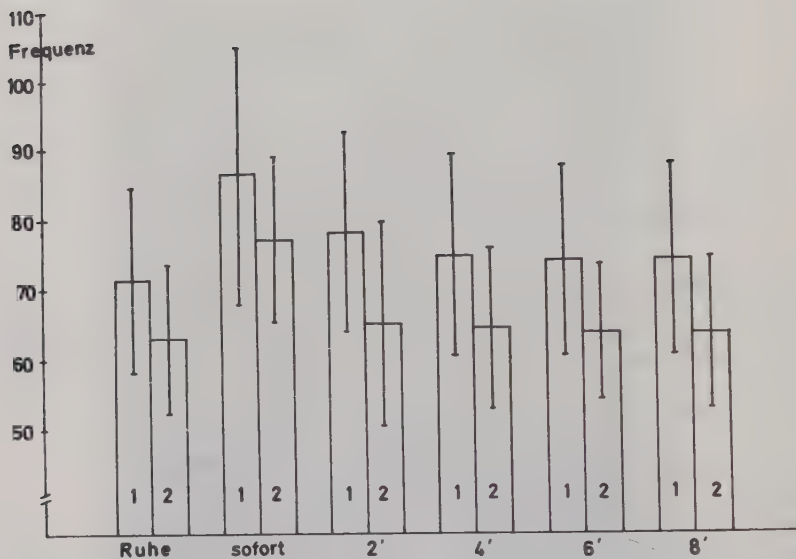


Abb. 8: Graphische Darstellung der Mittelwerte der Herzfrequenz (mit Streuung) für das Two Step Kollektiv ($n = 32$) in Ruhe, sofort und 2, 4, 6 sowie 8 min nach der Belastung. Leerversuch: 1, Medikamentenversuch: 2.

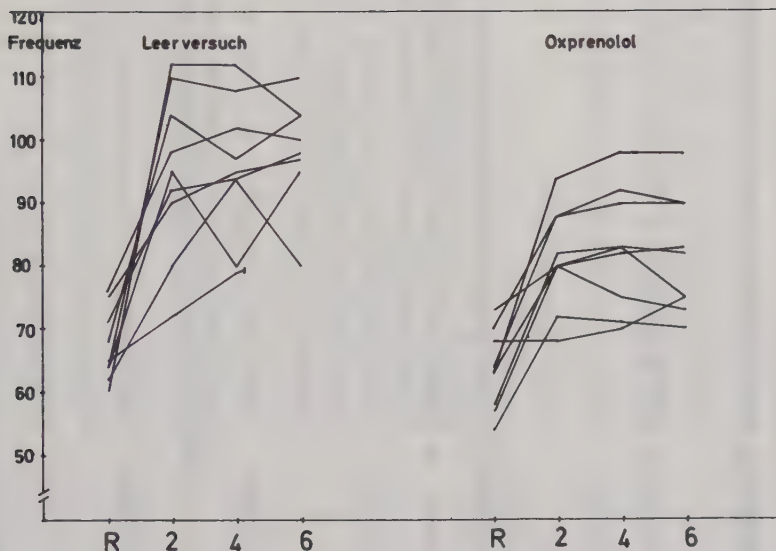


Abb. 9: Graphische Darstellung des Verhaltens der Herzfrequenz bei Fahrradergometerbelastung ($n = 9$) in Ruhe (R) sowie 2, 4 und 6 min unter der Belastung. Links der Leerversuch, rechts der Medikamentenversuch.

Tabelle 1: Krankengut der klinischen Prüfung

Pat.	Alter	Geschl.	anamnestisch angegebene tägl. Anfallshäufigkeit	Dauer d. Angina pect. Jahre	Monate
1	57	m	6 - 8	10	-
2	47	m	3 - 4		5
3	64	m	5 - 7	2	
4	63	m	3 - 4	4 - 5	
5	68	w	5 - 7	2	
6	61	w	2 - 4		6
7	52	m	2 - 5	3	
8	59	m	5	2	
9	52	m	5 - 6	1	
10	67	m	5 - 10	12	
11	61	m	4 - 5	3	
12	58	w	7 - 10	5	
13	75	w	3	2	
14	63	w	5 - 6		6
15	62	w	2 - 3	10	
16	53	m	5 - 10		3
17	64	w	3	3	
18	57	m	2 - 5	4 - 5	
19	39	m	5 - 6	3	
20	63	m	3 - 4	1	
21	63	m	3 - 5	5	
22	51	m	3 - 5	2	
23	63	m	4 - 5	4	
24	48	m	5 - 6	10	
25	44	m	5	7	
26	55	m	3 - 5	1	
27	48	m	2 - 4	3	
28	68	m	3 - 4		6
29	48	m	5	4	
30	57	m	4 - 5	1	
31	59	m	3	5	
32	44	m	2 - 3	6	
33	42	m	2 - 5	11	

Mittel-
werte: 56,8

4,5

3,6

Tabelle 2: Patienten der klinischen Prüfung, elektrokardiographische Befunde

Patient	Ruhe-Ekg	Belastungs-Ekg
1	Rechtsschenkelblock	entfällt wegen des Rechtsschenkelblockes
2	linkspräcordiale Repolarisationsstörungen, Anfall von Tachyarrhythmia absoluta	pathologische Belastungsreaktion
3	unauffällig	pathologische Belastungsreaktion
4	Anteroseptalinfarkt	nicht durchführbar wegen Linksinsuffizienz
5	linkspräcordiale Repolarisationsstörungen, Linkshypertrophie	wegen Digitaliseinfluß nicht zu beurteilen
6	Hinterwandinfarkt im Narbenstadium	reversible ST-Senkung von max. 0,5 mV im Anfall
7	unauffällig	pathologische Belastungsreaktion
8	linkspräcordiale Repolarisationsstörungen	wegen Digitaliseinfluß nicht zu beurteilen
9	antero-lateraler Infarkt	pathologische Belastungsreaktion
10	Linksschenkelblock	entfällt wegen Linksschenkelblock
11	linkspräcordiale Repolarisationsstörungen	wegen Digitalisierung nicht zu verwerten
12	linkspräcordiale Repolarisationsstörungen	pathologisch
13	Verdacht auf rudimentären VW-Infarkt, Linkshypertrophie	nicht durchgeführt
14	linkspräcordiale Repolarisationsstörungen, Linkshypertrophie	wegen Digitalisierung nicht zu verwerten
15	Linksschenkelblock	nicht zu beurteilen wegen Linksschenkelblock
16	Vorderwandinfarkt im Narbenstadium, Linkshypertrophie	wegen Digitaliseinfluß nicht zu verwerten
17	Linkshypertrophie mit linkspräcordialen Repolarisationsstörungen	pathologische Belastungsreaktion

Tabelle 2: Fortsetzung

18	Hinterwandinfarkt	pathologische Belastungsreaktion
19	Hinterwandinfarkt, polytope ventrikuläre Extrasystolen	pathologische Belastungsreaktion
20	linkspräcordiale Repolarisationsstörungen, Linkshypertrophie	pathologische Belastungsreaktion
21	antero-laterale Läsion	pathologische Belastungsreaktion
22	posterobasale und laterale Läsion	pathologische Belastungsreaktion
23	Hinterwandinfarkt	pathologische Belastungsreaktion
24	Linksschenkelblock	fragl. pathologisch, ST-Senkung von 0,2 mV
25	linkspräcordiale Repolarisationsstörungen	pathologische Belastungsreaktion
26	Diaphragmalinfarkt	pathologische Belastungsreaktion
27	Hinterwandinfarkt	pathologische Belastungsreaktion
28	linkspräcordiale Repolarisationsstörungen, Linkshypertrophie	pathologische Belastungsreaktion
29	Vorderwandinfarkt	pathologische Belastungsreaktion
30	linkspräcordiale Repolarisationsstörungen, Linkshypertrophie	pathologische Belastungsreaktion, im weiteren Verlauf antero-septaler Infarkt
31	linkspräcordiale Repolarisationsstörungen	pathologische Belastungsreaktion
32	antero-septaler Infarkt	pathologische Belastungsreaktion
33	linkspräcordiale Repolarisationsstörungen, Linkshypertrophie	pathologische Belastungsreaktion

Tabelle 3: Patienten der klinischen Prüfung, Begleitkrankheiten

Patient	Herz-Kreislauf	andere Organe
1	-	Emphysem, Anacidität
2	-	-
3	Hypertension	Diabetes mellitus, Emphysem
4	Linksinsuffizienz	-
5	Hypertension, cerebrale Gefäßsklerose	Diabetes mellitus, Parkinsonismus
6	-	Diabetes mellitus, Harnwegsinfekt, Emphysem
7	M. Roger	-
8	Hypertension	Diabetes mellitus
9	Hypertension	Subklinischer Diabetes mellitus
10	Hypertension	Nephrolithiasis
11	-	-
12	Hypertension	Pyelonephritische Schrumpfnieren, euthyreote Struma nodosa
13	Hypertension	-
14	Hypertension	Diabetes mellitus
15	Hypertension	Emphysem, subklinischer Diabetes mellitus
16	-	-
17	Hypertension	-
18	Hypertension	-
19	Hypertension	Subklinischer Diabetes mellitus
20	Hypertension	-
21	Hypertension	-
22	periphere Durchblutungsstörungen	-
23	Hypertension	Diabetes mellitus
24	-	chronische Bronchitis
25	-	-
26	periphere Durchblutungsstörungen	-
27	-	-
28	Hypertension	-
29	-	-
30	Hypertension	-
31	Hypertension	-
32	-	-
33	Hypertension	-

Tabelle 4: Krankengut des akuten Versuchs

Pat.	Alter	Geschl.	anamn. Anfallshäufigkt. p.Tag	angegeb. p.Woche	Dauer der Angina pect. Jahre Monate	Nr. der klin.Prüfg.
1	52	m	2 - 5		3	7
2	64	m	3 - 4		7	-
3	56	m	6 - 8		1	-
4	52	m	5 - 6		1	-
5	47	m	5 - 8		8	-
6	57	m	2 - 5		4 - 5	18
7	65	w	2		1	-
8	63	m	3 - 4		1	20
9	53	m		1 - 2	1	-
10	58	m		2 - 3	1	-
11	63	m	3 - 5		5	21
12	31	w		2 - 3	1	-
13	50	m	5 - 6		2	-
14	51	m	3 - 5		2	22
15	63	m	4 - 5		4	23
16	60	m		2 - 3	3 - 4	-
17	49	m	1 - 2		2 - 3	-
18	44	m	5		7	25
19	53	m		4 - 5	3	-
20	62	w		1 - 2	2	-
21	64	m	3 - 4		2	-
22	58	m		4 - 5	5	-
23	56	m	2 - 3		1	-
24	55	m	3 - 5		1	26
25	48	m		1 - 2	1	-
26	48	m	2 - 4		3	27
27	68	m	3 - 4			28
28	56	m	2 - 3		4	-
29	48	m		3 - 4	1 - 2	-
30	45	m	1 - 2		4	-
31	48	m	5		4	29
32	59	m	3		5	31
1	39	m	5 - 6		3	19
2	57	m	1 - 2		1	-
3	58	m	5 - 6			6
4	58	m		2 - 3	2	-
5	58	m		3 - 4	2	-
6	54	m		4 - 5	2	-
7	49	m		1 - 2	1	-
8	44	m	2 - 3		6	-
9	60	m	1 - 2			32
Mittel-						
werte: 54,2			2,6		2,7	

Tabelle 5: Veränderungen des Ruhe-Ekg

Patient	Infarktresiduen	Repolarisations- störungen	sonstige Veränderungen
1	-	+	Linkshypertrophie
2	-	+	-
3	anteroseptal	+	-
4	anterolateral	+	-
5	posterobasal	+	-
6	Hinterwand	+	Linkshypertrophie
7	anteroseptal	+	Linkshypertrophie
8	-	+	Linkshypertrophie
9	diaphragmal	-	-
10	anterolateral	+	-
11	anterolateral	+	-
12	-	+	-
13	posterobasal	+	-
14	posterobasal lateral	+	-
15	diaphragmal	+	-
16	anteroseptal	+	-
17	-	+	-
18	-	+	-
19	-	+	Linkshypertrophie
20	-	+	-
21	anteroseptal	+	-
22	lateral	+	-
23	anteroseptal	+	-
24	diaphragmal	+	-
25	-	+	-
26	Hinterwand	+	Linkshypertrophie
27	-	+	-
28	-	+	-
29	anteroseptal	+	-
30	anteroseptal	+	-
31	anteroseptal	+	-
32	-	+	-
1	Hinterwand	+	polytope ventrikuläre Extrasystolen
2	Hinterwand	+	Linkshypertrophie
3	Hinterwand	+	-
4	-	-	-
5	Hinterwand	+	-
6	Hinterwand	+	-
7	Hinterwand	+	intermittierender SA-Block
8	anteroseptal	-	Linkshypertrophie
9	anterolateral	+	-

Tabelle 6: Two Step Gruppe, Begleitkrankheiten

Patient	Herz-Kreislauf	andere Organe
1	M. Roger	-
2	Hypertension	-
3	-	- Emphysem
4	Hypertension	- Diabetes mellitus
5	-	- HWS-Syndrom
6	Hypertension	-
7	Hypertension	-
8	Hypertension	-
9	-	- subklinische diabetische Stoffwechselstörung
10	-	-
11	Hypertension	-
12	Zustand nach Myokarditis	-
13	Hypertension, periphere Durchblutungsstörungen	-
14	periphere Durchblutungsstörungen	-
15	Hypertension	- Diabetes mellitus
16	periphere Durchblutungsstörungen	- Emphysembronchitis
17	früher Hypertension	-
18	-	-
19	Hypertension, periphere Durchblutungsstörungen	-
20	Hypertension	- subklinische diabetische Stoffwechselstörung
21	-	- Emphysem
22	Hypertension	-
23	Hypertension, periphere Durchblutungsstörungen	-
24	periphere Durchblutungsstörungen	-
25	Hypertension, periphere Durchblutungsstörungen	- Diabetes mellitus
26	-	-
27	Hypertension	-
28	Hypertension	-
29	-	-
30	-	-
31	-	-
32	Hypertension	-

Tabelle 6: Fortsetzung

Patienten der Fahrradergometerprüfung, Begleitkrankheiten

Patient	Herz-Kreislauf	andere Organe
1	Hypertension	-
2	-	-
3	periphere Durchblutungsstörungen	Diabetes mellitus
4	-	subklinischer Diabetes mellitus, Periarthritis humeroscapularis
5	-	Diabetes mellitus
6	periphere Durchblutungsstörungen, Hypertension	Diabetes mellitus
7	intermittierender SA-Block	Diabetes mellitus
8	-	-
9	-	Periarthritis humeroscapularis

Tabelle 7: a) Dauer der Verum- und Placeboperioden (in Tagen)

Patient	Verum	Placebo	Patient	Verum	Placebo
1	7	7	18	14	10
2	7	7	19	7	13
3	7	7	20	15	7
4	7	7	21	7	14
5	7	11	22	21	14
6	15	7	23	7	7
7	14	19	24	21	14
8	7	7	25	7	13
9	14	19	26	7	7
10	9	10	27	13	22
11	7	10	28	13	17
12	13	7	29	14	13
13	-	2	30	2	-
14	14	12	31	14	21
15	23	14	32	12	7
16	7	7	33	7	13
17	7	13			
			S:	326	328
			$\bar{x}$:	10,45	10,51

b) 'Einfluß der Versuchsanordnung auf die Ergebnisse

Versuchsanordnung	n.	Besserung der Anfallshäufigkeit			n.s.	Verschlechterung $p < 0,01$
		$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,05$		
V - P	7	3	1	1	1	1
P - V	3	-	2	-	1	-
V - P - V	4	2	2	-	-	-
P - V - P	8	6	1	-	1	-
V - P - V - P	2	2	-	-	-	-
P - V - P - V	1	1	-	-	-	-
V - P - V - P - V	2	2	-	-	-	-
P - V - P - V - P	4	3	1	-	-	-
Begonnen mit V:	15	9	3	1	1	1
Begonnen mit P:	16	10	4	-	2	-

Tabelle 8: Tägliche Anfallshäufigkeit (Mittel)
unter Verum und Placebo

Patient	Placebo (a)	Verum (b)	(a - b)	sd	Signifikanz
1	7	5	2	2	n.s.
2	-	0,87	0,87	0,5	xx
3	5	1,57	3,43	2,1	xx
4	3,4	2,1	1,3	0,8	x
5	5	1,85	3,15	1,1	xxx
6	4,14	0,2	3,94	1,1	xxx
7	3,73	-	3,73	0,8	xxx
8	4,4	2,57	1,83	1,0	xx
9	3,31	0,78	2,53	0,9	xxx
10	11,1	8,7	2,4	2,7	n.s.
11	2,6	2,6	-	-	n.s.
12	3,28	1,53	1,75	1,0	xx
13	-	-	-	-	-
14	4,41	1,14	3,27	1,2	xxx
15	2,5	0,17	2,33	0,8	xxx
16	11,1	2,4	8,7	1,7	xxx
17	2,53	-	2,53	0,5	xxx
18	4,1	0,92	3,18	1,0	xxx
19	4,8	0,4	4,4	1,2	xxx
20	3,85	0,33	3,52	2,4	xx
21	3,85	1,28	2,57	0,8	xxx
22	3,57	0,76	2,81	0,9	xxx
23	3	0,14	2,86	1,3	xx
24	3,71	1,04	2,67	0,8	xxx
25	3,07	1,42	1,65	1,2	xx
26	4,1	-	4,1	0,8	xxx
27	2,95	1,61	1,34	1,3	xx
28	2	0,46	1,54	0,8	xxx
29	4,61	0,42	4,19	1,9	xxx
30	-	-	-	-	-
31	2,14	0,78	1,36	0,9	xxx
32	1,85	0,25	1,60	0,7	xxx
33	1,69	0,14	1,55	0,7	xxx

Summe: 122,79 41,43 81,36

$\bar{x}$: 3,96 1,34 2,62

xxx: $p < 0,001$

xx: $p < 0,01$

x: $p < 0,05$

n.s.: nicht signifikant

Tabelle 9: Vergleich der täglichen Anfallshäufigkeit in den Placeboperioden mit der anamnestisch angegebenen täglichen Anfallshäufigkeit

für Beginn mit:

Placebo			Verum		
Patient	anamnestisch	Placebo	Patient	anamnestisch	Placebo
1	6 - 8	7	2	3 - 4	-
3	5 - 7	5	4	3 - 4	3,4
5	5 - 7	5	6	2 - 4	4,14
7	2 - 5	3,73	8	5	4,4
9	5 - 6	3,31	10	5 - 10	11,1
11	4 - 5	2,6	12	7 - 10	3,28
13	-	-	14	5 - 6	4,41
15	2 - 3	2,5	16	5 - 10	11,1
17	3	2,53	18	2 - 5	4,1
19	5 - 6	4,8	20	3 - 4	3,85
21	3 - 5	3,85	22	3 - 5	3,57
23	4 - 5	3	24	5 - 6	3,71
25	5	3,07	26	3 - 5	4,1
27	2 - 4	2,95	28	3 - 4	2
29	5	4,61	30	-	-
31	3	2,14	32	2 - 3	1,85
33	2 - 5	1,69			
Summe: 71,5				70,5	65,0

Differenz: 19 %

8 %

abelle 10: Täglicher Nitroglycerinverbrauch (Mittel)
unter Verum und Placebo.

Patient	Placebo (a)	Verum (b)	(a - b)	sd	Signifikanz
1	1,1	0,28	0,82	1	-
2	-	-	-	-	-
3	4,4	0,7	3,7	1,4	xxx
4	-	-	-	-	-
5	4,09	1,14	2,95	1,1	xxx
6	4,14	0,26	3,88	1	xxx
7	5,63	-	5,63	1,3	xxx
8	2,7	0,42	2,28	1	xx
9	4,47	0,28	4,19	1,2	xxx
10	10,6	9,8	0,8	0,7	-
11	-	-	-	-	-
12	2,8	0,45	2,35	0,7	xxx
13	-	-	-	-	-
14	4,58	1,64	2,94	1,5	xxx
15	2,07	0,13	1,94	0,9	xxx
16	6,3	1,57	4,73	1,1	xxx
17	1,69	-	1,69	0,4	xxx
18	3,3	0,35	2,95	0,6	xxx
19	6,61	0,1	6,51	2	xxx
20	2,14	-	2,14	2,3	-
21	4,8	1,3	3,5	1,5	xxx
22	6,42	0,76	5,66	1,5	xxx
23	-	-	-	-	-
24	5,78	1,24	4,54	1,3	xxx
25	1,07	0,42	0,65	0,8	-
26	5	-	5	1,2	xxx
27	2	1,23	0,77	1,1	x
28	0,28	-	0,28	0,3	-
29	3,07	0,21	2,86	1,2	xxx
30	-	-	-	-	-
31	1,52	0,71	0,81	0,8	xx
32	0,28	-	0,28	0,7	-
33	1	0,14	0,86	-	x

Summe: 97,84 23,13 74,71

$\bar{x}$: 3,62 0,86 2,76

xxx: $p < 0,001$

xx: $p < 0,01$

x: $p < 0,05$

Tabelle 11:

Vergleich der Anfallsintensität unter Verum und Placebo -
für Patienten mit mehr als einem Anfall p.d. in den Verumperioden.

Patient	Placebo (a)	Verum (b)	(a - b)
1	3,8	3,3	0,5
3	3,2	1,5	1,7
4	2,0	2,6	- 0,6
5	4,2	2,4	1,8
8	3,5	2,1	1,4
10	4,0	4,4	- 0,4
11	2,9	1,8	1,1
12	5,7	2,3	3,4
14	3,8	2,4	1,4
16	2,6	2,1	0,5
21	3,7	2,4	1,3
24	3,7	2,0	1,7
25	3,0	2,5	0,5
27	3,0	2,7	0,3
Summe:	49,1	34,5	14,6
$\bar{x}$:	3,5	2,5	1,0

$$sd = 1,02$$

$$t = 3,7$$

$$p < 0,01$$

Tabelle 12: Mittelwerte der Pulsfrequenz, des systolischen und diastolischen Blutdrucks unter Verum und Placebo

Pat.	Pulsfrequenz			P _{syst.}			P _{diast.}		
	Placebo	Verum	Sign.	Placebo	Verum	Sign.	Placebo	Verum	Sign.
1	68	66	-	133	131,6	-	80	73	-
2	72,2	64,5	x	157,5	123	x	85	71	-
3	72	68	-	170	150	-	83	86	-
4	73,1	69,7	-	123	108,3	x	73,3	78,3	-
5	76,3	56,5	xxx	184	143,3	x	110	86,6	x
6	75,8	72,5	-	145	126	-	80	66,6	-
7	93,8	75,2	xxx	133	119	x	74,6	72	-
8	77	68	x	153	171	-	80	76	-
9	92	71,6	xxx	180	152,7	xx	97,3	87,2	xx
10	96,4	88,4	-	155	137	-	95	82,5	-
11	77,2	70	xx	123	115	-	78	77	-
12	77	77	-	207	188	x	95	94	-
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	67	69	-	143	134	-	72	68	-
15	72	71,4	-	205	184	-	75	72,5	-
16	93,1	82,8	x	140	140	-	80	85	-
17	70,5	69,7	-	168	170	-	88	84	-
18	100,5	74,2	xxx	148,5	150,9	-	77,1	75	-
19	97,8	60,3	xxx	155	108,3	xxx	81,8	71,4	x
20	73,7	69	-	145	138	-	80	76	-
21	73,3	66,6	-	143	123	xx	80,4	75	-
22	89,1	79,2	xx	125,4	120,6	-	75,4	69,4	-
23	74,4	68,6	x	166	158	-	78	83	-
24	112,3	86	xxx	118,1	116,4	-	72,7	72,9	-
25	83,1	80	-	117,7	115	-	73,3	70	-
26	76	56	xx	150	115	xx	71,6	60	-
27	79	74,6	-	117,6	118,3	-	67,6	71,1	-
28	73	71,5	-	131,3	126,3	-	67,5	68,7	-
29	77,8	69,2	-	120,5	117	-	80,9	80	-
30	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31	79,1	63,3	xx	148,8	132,5	xx	76,5	77,5	-
32	93,2	82	-	165	146	x	85	83,3	-
33	80,6	62,2	xxx	123,3	114,4	-	80	76,6	-

Summe:

2528,5 2203,8

4595,0 4193,6

2493,9 2369,6

$\bar{x}$: 81,6 71,1

148,2 135,2

80,4 76,4

Tabelle 13 a: Ausmaß der maximalen ischämischen ST-Verlagerung in 1/10 mV in der Two Step Gruppe

Pat.	Ableitung	Art d. ST-Verlagerung	Leerversuch	Oxprenolol
1	V ₆	Senkung	10	-
2	V ₄	Senkung	15	-
3	V ₃	Elevation	20	-
4	V ₄	Senkung	10	-
5	V ₄	Senkung	30	-
6	V ₄	Senkung	20	-
7	I, V ₆	Senkung	10	-
8	V ₄	Senkung	10	-
9	V ₆	Senkung	10 + neg.U	-
10	V ₄	Elevation	30	15
11	V ₆	Senkung	10	-
12	V ₄	Senkung	10	-
13	V ₄	Senkung	10	-
14	V ₄	Senkung	10	-
15	V ₄	Senkung	20	-
16	V ₃	Elevation	15	5
17	V ₆	Senkung	10	-
18	V ₄	Senkung	15	-
19	V ₄	Senkung	10	-
20	V ₄	-	- neg.U	- neg.U
21	V ₄	Senkung	15 + neg.U	5 + neg.U
22	V ₄	Senkung	10	-
23	V ₆	Senkung	10	-
24	V ₄	Senkung	10	-
25	V ₄	Senkung	10	-
26	V ₄	Senkung	20	10
27	V ₄	Senkung	25	10
28	V ₄	Senkung	10	-
29	V ₄	Senkung	15	-
30	V ₄	Senkung	15	-
31	V ₄	Elevation	20	-
32	V ₄	Senkung	15	5

Tabelle 13 b: Ausmaß der maximalen ischämischen ST-Verlagerung
in 1/10 mv bei Fahrradergometerbelastung

Pat.	Ableitung	Art der ST-Verlagerung	Leerversuch	max. Belastung (Watt)	Oxprenolol	max. Belastung (Watt)
1	V ₄	Senkung	10	25	-	40
2	V ₄	Senkung	50	60	20	60
3	V ₂	Elevation	30	60	5	60
4	V ₄	Senkung	30	80	-	80
5	V ₄	Senkung	20	60	-	80
6	V ₄	Senkung	30	80	-	80
7	V ₄	Senkung	20	80	-	80
8	V ₆	Senkung	15	60	-	80
9	V ₆	Senkung	20	70	10	70

Tabelle 14: Frequenzverhalten beim Two Step Test im Leerversuch (L) und unter Oxprenololeinfluss (O)

Pat.	Fuhe		sofort nach Bel.		2 min nach Bel.		4 min nach Bel.		6 min nach Bel.		8 min nach Bel.	
	L	O	L	O	L	O	L	O	L	O	L	O
1	103	78	127	98	109	88	99	90	108	85	106	82
2	61	47	68	60	64	49	63	55	61	50	63	54
3	70	58	84	82	76	67	75	65	72	61	71	60
4	94	85	113	75	105	68	102	83	98	85	100	80
5	70	64	82	80	74	58	72	55	72	65	68	65
6	81	70	97	92	95	78	76	73	78	70	82	69
7	50	62	56	73	60	70	54	60	56	64	54	65
8	40	40	45	52	51	40	55	47	54	47	52	40
9	65	57	97	75	81	55	65	56	63	54	63	59
10	74	62	110	87	74	64	80	61	80	58	78	63
11	70	55	85	70	71	55	65	55	65	55	63	55
12	80	66	125	91	106	87	108	85	108	81	104	84
13	91	80	80	89	92	78	85	81	85	82	88	80
14	81	68	92	83	83	70	82	68	78	68	78	67
15	65	54	93	80	63	63	63	52	64	52	61	53
16	51	45	70	62	56	48	60	46	59	47	65	49
17	72	68	68	82	70	54	70	60	70	58	72	56
18	69	65	95	69	93	64	84	64	86	60	88	62
19	83	78	95	84	85	70	81	66	77	67	78	66
20	77	66	89	87	80	69	73	57	70	57	71	56
21	57	56	71	63	65	60	61	59	58	56	57	51
22	60	54	72	63	63	54	61	51	60	52	58	51
23	78	72	90	87	78	76	80	71	74	71	75	71
24	66	47	74	58	78	48	75	48	75	49	74	48
25	77	73	89	90	80	89	72	78	73	75	86	67
26	85	66	104	88	88	72	89	68	88	68	77	68
27	58	64	80	85	71	70	68	70	68	70	64	66
28	66	65	73	75	69	52	72	51	64	49	70	66
29	59	48	70	63	69	58	59	68	64	57	64	50
30	65	58	80	69	67	58	66	68	63	67	77	66
31	80	65	95	83	85	68	76	65	77	67	77	66
32	82	71	100	62	90	53	85	70	79	72	82	76
S: 2280	2008	2769	2457	2491	2066	2377	2048	2351	2021	2351	2015	
Σ:	71,3	62,8	86,4	76,8	77,8	64,6	74,3	64,0	73,5	63,2	73,5	63,0

Tabelle 15: Frequenzverhalten bei Fahrradergometerbelastung

Pat.	Ruhe		2 min Belastung		4 min Belastung		6 min Belastung	
	L	O	L	O	L	O	L	O
1	75	68	80	68	94	70	80	75
2	76	73	98	80	102	83	100	82
3	65	54	72	72	79	71	-	70
4	60	64	112	88	112	90	104	90
5	68	70	104	88	97	92	104	90
6	71	63	92	80	94	82	98	83
7	62	58	90	82	95	83	97	75
8	63	57	95	80	80	75	95	73
9	63	63	110	94	108	98	110	98

S.: 603 570 853 732 861 744 788 736
 x̄: 67 63,3 94,8 81,3 95,7 82,7 98,5 81,8

E. Literatur

1. ADOLFSSON, L., N. H. ARESKOG, T. RASMUSON:
Effects of Alprenolol and Sorbidnitrate
during exercise in patients with coronary
insufficiency.
Europ. J. clin. Pharmacol. 3, 68 (1971)
2. AHLQUIST, R. P.: A study of the adrenotropic receptors.
Amer. J. Physiol. 153, 586 (1948)
3. AIGNER, A., P. BAUMGARTL, K. BOLZANO, E. RAAS:
Häodynamische und phonokardiographische
Veränderungen nach Propranolol bei Sympathi-
kotonie.
Dtsch. med. Wschr. 95, 2604 (1970)
4. AMOR, H., F. DIENSTL, G. JUDMAIER, H. SCHWINGSHACKL:
Über die Beeinflussung von Herzrhythmusstö-
rungen durch d-Propanolol.
Dtsch. med. Wschr. 94, 2669 (1969)
5. AMSTERDAM, E. A., S. WOLFSON, R. GORLIN:
Evaluation of longterm use of Propranolol in
angina pectoris (Abstr.).
Amer. J. Cardiol. 23, 104 (1969)
6. AMSTERDAM, E. A., S. WOLFSON, R. GORLIN:
New aspects of the placebo response in
angina pectoris.
Amer. J. Cardiol. 24, 305 (1969)
7. ANDRUS, C. E.: Diagnosis of angina pectoris.
Circulation 22, 979 (1960)
8. ÅSTRAND, J., T. LUNDMAN:
The exercise electrocardiogram in coronary
heart disease. Its prognostic value.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 22, 301 (1968)
9. BARRETT, A. M.: Management of coronary artery disease.
Brit. med. J. I, 318 (1969)

10. BARRETT, A. M.: A survey of the pharmacological properties of adrenergic beta-receptor antagonists.
Int. J. Clin. Pharmacol., Suppl. III, 2 (1969)
11. BARRETT, A. M.: Clinical implications of beta-receptor antagonism.
Int. J. Clin. Pharmacol., Suppl. III, 31 (1969)
12. BATTOCK, D. H., H. ALVAREZ, C. A. CHIDSEY:
Effects of Propranolol and Isosorbide Dinitrate on exercise performance and adrenergic activity in patients with angina pectoris.
Circulation 39, 157 (1969)
13. BECKER, F., G. KRISTEN:
Die Wirkung von Ildamen^R und Seda-Ildamen^R bei Koronarkranken in Klinik und Praxis.
Fortschr. Med. 86, 723 (1968)
14. BECKER, H. J., P. LICHTLEN, P. C. BAUMANN, B. PRETER, H. ALBERT, M. KALTENBACH, G. KOBER, J. KOLLATH, P. SPITZ:
History and clinical findings related to selective coronary angiography.
In: Coronary heart disease - Int. Symposium - Thieme Verlag Stuttgart, p. 56, (1971)
Hrsg.: M. Kaltenbach, P. Lichtlen
15. BELLET, S., M. ELIAKIM, S. DELIYIANNIS, W. D. LAVAN:
Radioelectrocardiography during exercise in patients with angina pectoris. Comparison with the postexercise electrocardiogram.
Circulation 25, 5 (1962)
16. BELZ, G. G.: Behandlung der idiopathischen hypertrophischen subvalvulären Aortenstenose mit Propanolol.
Med. Klin. 64, 209 (1969)
17. BENDER, F.: Zum Problem der Dosierung bei der Behandlung von Sinustachykardien mit Beta-Rezeptorenblockern.
Med. Welt 19, 2481 (1968)

18. BENDER, F.: Die medikamentöse Behandlung von Herzrhythmusstörungen.
Therapiewoche 18, 1803 (1968)
19. BENDER, F.: Behandlung von Herzrhythmusstörungen mit Beta-Rezeptorenblockern.
Wien. med. Wschr. 118, 820 (1968)
20. BENDER, F., K. DOTTERWEICH:
Vergleichende Untersuchungen mit den Beta-Rezeptorenblockern LB 46 und Propranolol bei Gesunden unter Verwendung von Isoproterenol.
Med. Welt 22, 1444 (1971)
21. BENDER, F., E. SCHMIDT:
Comparative studies with beta-blocking drugs.
Proceedings of the Vth European Congress of Cardiology. Vol. VI - Athen 1968 - Tsiveriotis- p. 75
22. BERK, J. L., J. F. HAGEN, W. H. BEYER:
The hypoglycemic effect of Propranolol.
Horm. Metab. Res. 2, 277 (1970)
23. BERKOWITZ, W. D., A. L. WIT, S. H. LAU, C. STEINER, A. N. DAMATO:
The effects of Propranolol on cardiac conduction.
Circulation 40, 855 (1969)
24. BERNSTEIN, L., G. C. FRIESINGER, P. R. LICHTLEN, R. S. ROSS:
The effect of Nitroglycerin on the systemic and coronary circulation in man and dogs.
Circulation 23, 107 (1966)
25. BIANCHI, C., P. E. LUCCHELLI, R. STRAUB:
Beta-blockade and angina pectoris: a controlled multi-centre clinical trial.
Pharmacol. Clin. 1, 161 (1969)
26. BIRKETT, D. A., D. A. CHAMBERLAIN:
Beta-adrenergic blockade in angina pectoris: a method of treadmill assessment.
Brit. med. J. 2, 500 (1966)

27. BJÖRNTORP, P.: The treatment of angina pectoris with a new beta-receptor blocking agent (H 56/28).
Acta med. Scand. 182, 285 (1967)
28. BJÖRNTORP, P.: Treatment of angina pectoris with beta-receptor blockade, mode of action.
Acta med. Scand. 184, 259 (1968)
29. BLEULER, E.: Das autistisch-undisziplinierte Denken in der Medizin und seine Überwindung.
Berlin - Springer Verlag 1966
30. BLISS, H. A., J. E. MOFFAT, C. L. GANT:
Effects of chronic oral Propranolol therapy in hypertrophic subaortic stenosis.
Circulation Suppl. II, 35/36: 72 (1967)
31. BLÜMCHEN, G., H. KIEFER, H. ROSKAMM, D. WALDMANN, C. BÜCHNER, H. REINDELL:
Vergleich der koronarangiographischen Befunde von 127 Patienten mit Anamnese, Risikofaktoren für koronare Herzerkrankungen, Ruhe- und Belastungs-Ekg.
Zschr. f. Kreislaufforsch. 58, 149 (1969)
32. BLUMGART, H. L., P. M. ZOLL:
Pathologic physiology of angina pectoris and acute myocardial infarction.
Circulation 22, 301 (1960)
33. BOLLINGER, A., M. GANDER, P. O. PYLKÄNEN, G. FORSTER:
Treatment of the hyperkinetic heart syndrome with Propranolol.
Cardiologia 49, Suppl. II: 68 (1966)
34. BRAUNWALD, E.: Summing up.
In: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy.
Ciba fdn. symp.
London - Churchill - 1971, p. 211
35. BRAUNWALD, E., P. A. Ebert:
Hemodynamic alterations in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis induced by sympathomimetic drugs.
Amer. J. Cardiol. 10, 489 (1962)

36. BREST, A. N.: Natural history of coronary heart disease.
In: Coronary heart disease.
Davis - Philadelphia - 1969, p. 2
Ed.: A. N. Brest
37. BRETSCHNEIDER, H. J.: Neue Pharmaka zur Behandlung der
Koronarinsuffizienz.
Dtsch. med. Wschr. 86, 1649 (1961)
38. BROFMAN, B. L.: Long-term influence of the Beck operation
for coronary heart disease.
Amer. J. Cardiol. 6, 233 (1960)
39. BRUNNER, H., P. R. HEDWALL, M. MEIER:
Pharmakologische Untersuchungen mit 1-Iso-
propylamino-3-(o-allyloxyphenoxy)-2-propranolol-
hydrochlorid, einem adrenergischen Beta-
Rezeptorenblocker.
Arzneim. Forsch. 18, 164 (1968)
40. BRUNTON, T. L.: On the use of nitrite of amyl in angina
pectoris.
Lancet 2, 97 (1867)
41. BÜCHNER, F.: Die Rolle des Herzmuskels bei der Angina
pectoris.
Beitr. path. Anat. 86, 644 (1932)
42. BÜRGIN, D.: zitiert nach 48
Schweiz. med. Wschr. 98, 940 (1968)
43. BURKART, F., S. BAROLD, E. SOWTON:
Hemodynamic effects of repeated exercise.
Amer. J. Cardiol. 20, 509 (1967)
44. CANNON, W. B., A. ROSENBLUETH:
Autonomic neuro-effector systems.
New York, 1937 - The Macmillan Company
45. CARLSON, C.: Haemodynamic effects of beta-receptor
blockade in the withdrawal phase of alcoholism.
Int. J. clin. Pharmacol., Suppl. III, 61 (1969)

46. CASE, R. B., H. A. ROSELLA, R. S. CRAMPTON:
Relation of ST-depression to metabolic and
hemodynamic events.
Cardiologia 48, 32 (1966)
- 47 CHAMBERLAIN, D. A.: Effects of beta-adrenergic blockade
on heart size.
Amer. J. Cardiol. 18, 321 (1966)
48. CHARLIER, R.: Antianginal drugs.
Springer Verlag Berlin, 1971
49. CHERIAN, G., J. F. BROCKINGTON, P. M. SHAH, C. M. OAKLEY,
J. F. GOODWIN:
Beta-adrenergic blockade in hypertrophic
obstructive cardiomyopathy.
Brit. med. J. 1, 895 (1966)
50. CLAUSEN, J. P., J. TRAP-JENSEN:
Effects of training on the distribution of
cardiac output in patients with coronary
artery disease.
Circulation 42, 611 (1970)
51. COHEN, L. S., W. C. ELLIOTT, E. L. ROLETT, R. GORLIN:
Hemodynamic studies during angina pectoris.
Circulation 31, 409 (1965)
52. CORRODI, H.: Biochemische Untersuchungen über Alprenolol.
In: Aktuelle Probleme der β -Rezeptorenblockade.
Schattauer Verlag - Stuttgart 1970, p. 11
Hrsg.: F. Bender
53. COSBY, R. S., M. MAYO: The value of the Master Two-Step
test in coronary artery disease.
Amer. J. Cardiol. 3, 444 (1959)
54. CRAVEN, P., B. PITT:
Effect of propranolol on regional myocardial
blood flow in acute ischemia.
Circulation 38 (Suppl. 6), 61 (1968)
55. CUMMING, G. R.: Propranolol in tetralogy of Fallot.
Circulation 41, 13 (1970)

56. DALE, H. H.: On the action of Ergotoxine, with special reference to the existence of sympathetic vasodilators.
J. Physiol. (Lond.) 46, 291 (1913)
57. DAWBER, T. R., W. B. KANNEL:
The Framingham study. An epidemiological approach to coronary heart disease.
Circulation 34, 553 (1966)
58. DERRO, R., M. FERRES, M. Schlepper:
Über Ersatz-Normalschlag-Bigeminie.
Herz/Kreislauf 1, 215 (1969)
59. DETRY, J. R., F. PIETTE, L. A. BRASSEUR:
Haemodynamic determinants of exercise ST-segment depression in coronary patients.
Circulation 42, 593 (1970)
60. DONAT, K.: Die Angina pectoris.
Internist 12, 33 (1971)
61. DORPH, S., C. BINDER:
Evaluation of the hypotensive effect of beta-adrenergic blockade in hypertension.
Acta med. Scand. 185, 443 (1969)
62. DOTTI, F., M. PIVA, R. ONGARI:
Indikationen und Grenzen kardialer β -Rezeptorenblockade: Pharmako-physiologische und klinische Betrachtungen zur Differenzierung zwischen reiner β -adrenerger Rezeptorenblockade und anderen Effekten.
Arzneim. Forsch. 18, 179 (1968)
63. DRUG EFFICACY STUDY:
Statement on criteria for evaluation of long-acting vasodilators in treatment of angina pectoris.
Drug efficacy study der National Academy of Sciences, 161 (1969)

64. EISALO, A., K. LUOMANMÄKI, J. HEIKKILÄ:
Haemodynamic effects of Trasacor, a new beta-
adrenergic blocking agent in hypertensive
patients.
Acta med. Scand. 186, 105 (1969)
65. ELLIOTT, W. C., R. GORLIN:
The coronary circulation, myocardial ischemia
and angina pectoris.
Mod. Concepts Cardiovas. Dis. 35, 111 (1966)
66. ELLIS, L. B., H. L. BLUMGART, D. E. HARKEN, H. S. SISE,
F. J. STARE:
Long-term management of patients with coro-
nary artery disease.
Circulation 17, 945 (1958)
67. ENSELBERG, C. D.: Physical activity and coronary heart
disease.
Amer. Heart J. 80, 137 (1970)
68. EPSTEIN, S. E., B. F. ROBINSON, R. L. KAHLER, E. BRAUNWALD:
Effects of beta-adrenergic blockade on the
cardiac response to maximal and submaximal
exercise in man.
J. Clin. Invest. 44, 1745 (1965)
69. VON EULER, U. S.: A specific sympathomimetic ergone in
adrenergic nerve fibres (sympathin) and its
relations to adrenaline and noradrenaline.
Acta physiol. Scand. 12, 73 (1946)
70. FAIVRE, GILGENKRANTZ, LAGARDE, VINCENT, FRENKIEL:
L'épreuve d'hypoxie contrôlée dans le diagnostic
de l'angine de poitrine.
Arch. mal. Coeur 51, 68 (1958)
71. FITZGERALD, J. D.: Perspectives in adrenergic beta-
receptor blockade.
Int. J. Clin. Pharmacol., Suppl. III, 69 (1969)

- 72 a. FLECKENSTEIN, A.: Physiologie und Pathophysiologie des Myokard-Stoffwechsels im Zusammenspiel mit den bioelektrischen und mechanischen Fundamentalprozessen.
In: Das Herz des Menschen.
Thieme Verlag Stuttgart, 1963, p. 355
Hrsg.: W. Bargmann, W. Doerr
- 72 b. FLECKENSTEIN, A., H. J. DÖRING, H. KAMMERMEIER:
Einfluß von Beta-Rezeptorenblockern und verwandten Substanzen auf Erregung, Kontraktion und Energiestoffwechsel der Myokardfaser.
Klin. Wschr. 46, 343 (1968)
73. FREIS, E. D.: Cardiovascular drugs: experience of the Drug Efficacy Study (DES).
Circulation 41, 3 (1970)
74. FRICK, M. H., R. BALCON, D. CROSS, E. SOWTON:
Haemodynamic effects of nitroglycerin in patients with angina pectoris, studied by an atrial pacing method.
Circulation 37, 160 (1968)
75. FRICK, M. H., M. KATILA:
Haemodynamic consequences of physical training after myocardial infarction.
Circulation 37, 192 (1968)
76. FRIEDBERG, Ch. K.: Diseases of the heart.
Saunders - Philadelphia 1966, p. 720 f
77. FROHLICH, E. D.: Peripheral arterial insufficiency.
A complication of beta-adrenergic blocking therapy.
J. Amer. med. Ass. 208, 2471 (1969)
78. FROHLICH, E. D., R. C. TARAZI, H. P. DUSTAN, I. H. PAGE:
The paradox of beta-adrenergic blockade in hypertension.
Circulation 37, 417 (1968)

79. FUCELLA, L. M., P. IMHOF:
Experience with a new beta-receptor
blocking agent (Trasicor^R) in the manage-
ment of cardiac arrhythmias.
Proceedings of the Vth European Congress
of Cardiology. Vol. VI - Tsiveriotis -
Athen 1968, p. 121
80. FUCELLA, L. M., P. IMHOF:
Experience with a new beta-receptor
blocking agent (Trasicor^R) in the management
of cardiac arrhythmias.
Pharm. Clin. 1, 123 (1969)
81. FURBERG, C.: Adrenergic beta-blockade and electrocardio-
graphical ST-T-changes.
Acta med. Scand. 181, 21 (1967)
82. GABRIELSEN, Z., J. R. MYHRE:
Long-term treatment of angina pectoris with
dicumarol.
Circulation 17, 348 (1958)
83. GAZES, P. C., J. A. RICHARDSON, E. F. WOODS:
Plasma catecholamine concentrations in
myocardial infarction and angina pectoris.
Circulation 19, 657 (1959)
84. GEBHARDT, W., H. REINDELL, C. BÜCHNER, K. KÖNIG:
Untersuchungen über den Effekt von Propranolol
auf die Dynamik von Herz und Kreislauf.
In: Beta-Rezeptoren-Blockade.
Steinkopff - Darmstadt - 1967, p. 21
Hrsg.: D. Haan
85. GERSMEYER, E. F., H. SPITZBARTH:
Beta-Rezeptorenblockade in klinischer
Pharmakologie und Therapie.
Med. Welt 18, 764 (1967)
86. GIANELLY, R. E., R. H. GOLDMAN, B. TREISTER, D. C. HARRISON:
Propranolol in patients with angina pectoris.
Ann. intern. Med. 67, 1216 (1967)

87. GIBSON, D.: Erfahrungen mit Trasacor, Aptin und dem neuen β -Rezeptorenblocker ICI 50 172 beim Belastungstest.
In: Aktuelle Probleme der β -Rezeptorenblockade Schattauerverl. Stuttgart - 1970, p. 107
Hrsg.: F. Bender
88. GILFRICH, H. H., K. H. RAHN, F. W. SCHMAHL:
Untersuchungen über die antihypertensive Wirkung von Beta-Rezeptoren blockierenden Substanzen.
Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 74, 562 (1968)
89. GILLAM, P. M. S., B. N. C. PRICHARD:
Use of propranolol in angina pectoris.
Brit. Med. J. II, 337 (1965)
90. GILLAM, P. S., B. N. C. PRICHARD:
Propranolol in the therapy of angina pectoris.
Amer. J. Cardiol. 18, 366 (1966)
91. GINN, W. M., E. S. ORGAIN:
Propranolol-hydrochloride in the treatment of angina pectoris.
Jama 198, 1214 (1966)
92. GLOVER, R. P., J. C. DAVILA, R. H. KYLE, J. C. BEARD, R. C. TROUT, J. R. KITCHELL:
Ligation of the internal mammary arteries as a means of increasing blood supply to the myocardium.
J. thorac. Surg. 34, 661 (1957)
93. GOLLWITZER-MEIER, Kl.: Anoxämie und Kreislauf.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 220, 434 (1928)
94. GOLLWITZER-MEIER, Kl., K. KRAMER, E. KRÜGER:
Die Wirkung des Adrenalins auf die Energetik des Herzens.
Arch. phys. Med. 237, 639 (1936).
95. GOLLWITZER-MEIER, Kl., Ch. KROETH:
O₂-Verbrauch und Kranzgefäßdurchblutung des innervierten Säugetierherzens unter Adrenalinwirkung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 241, 248 (1938)

96. GOODWIN, J. F.: Changing concepts of hypertrophic obstructive cardiomyopathy in the last decade.
In: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy.
Ciba fdn. symp. London - Churchill - 1971, p. 4
97. GRAEF, V., H. J. BECKER, G. KOBER, M. KALTENBACH:
Evaluation of different antianginal drugs.
In: Coronary heart disease - Int. Symposium -
Thieme Stuttgart - 1971, p. 181
Hrsg.: M. Kaltenbach, P. Lichtlen
98. GRANDJEAN, T.: The effect of adrenergic beta-blockade in angina pectoris.
Schweiz. med. Wschr. 97, 1559 (1967)
99. GRANT, R. H. E., P. KEELAN, R. J. KERNOHAN, J. C. LEONHARD, L. NANCEKIEVILL, K. SINCLAIR:
Multicenter Trial of Propanolol in angina pectoris.
Amer. J. Cardiol. 18, 361 (1966)
100. GRAVENKAMP, H.: Die Anamnese gestern, heute und morgen.
Zum 200. Jahrestag der Beschreibung der angina pectoris durch Heberden.
Med. Klin. 64, 1937 (1969)
101. HAMER, H., T. GRANDJEAN, L. MELENDEZ, G. E. SOWTON:
Effect of Propranolol (Inderal^R) in angina.
Brit. med. J. 2, 720 (1964)
102. HAMER, J., E. SOWTON:
Effects of Propranolol on exercise tolerance in angina pectoris.
Amer. J. Cardiol. 18, 354 (1966)
103. HARIGAYA, S., A. SCHWARTZ:
Rate of calcium binding and uptake in normal animal and failing human cardiac muscle.
Circulation Res. 25, 781 (1969)
104. HARRISON, T. R., T. J. REEVES:
Principles and Problems of ischemic heart disease.
Year Book Medical Publishers Inc. -
Chicago 1968

105. HAYASHI, K. D., A. I. MOSS, P. N. YU:
Urinary catecholamine excretion in
myocardial infarction.
Circulation 40, 473 (1969)
106. HEBB, A. R., T. F. GOODWIN, R. W. GUNTON:
A new beta adrenergic blocking agent, Propranolol, in the treatment of angina pectoris.
Canad. Med. Ass. J. 98, 246 (1968)
107. HEINRICH, K.: Bedeutung der Calciumionen für die
positiv inotrope Wirkung.
Med. Klin. 66, 428 (1971)
108. HELFANT, R. H., M. V. HERMAN, R. GORLIN:
Abnormalities of left ventricular contraction
induced by beta-adrenergic blockade.
Circulation 43, 641 (1971)
109. HERMAN, M. V., R. A. HEINLE, M. D. KLEIN, R. GORLIN:
Localized disorders in myocardial contraction.
Asynergy and its role in congestive heart
failure.
New England J. Med. 277, 222 (1967)
110. HILGER, H. H.: Coronary flow under the influence of
coronary dilators in man.
In: Coronary heart disease. Int. Symposium -
Thieme Stuttgart 1971 - p. 190
Ed.: M. Kaltenbach, P. Lichtlen
111. HOFMEIER, G., R. G. FAVALORO, D. B. EFFLER, L. K. GROVES,
F. M. SONES jr.:
Chirurgische Eingriffe bei Koronarsklerose
DMW 95, 2412 (1970)
112. HOLZMANN, M.: Ursachen der Rhythmusstörungen.
Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. 35,
56 (1969)
113. HONEY, M., D. A. CHAMBERLAIN, J. HOWARD:
The effect of beta-adrenergic blockade on
arterial oxygen saturation in Fallot's
tetralogy.
Circulation 30, 501 (1964)

114. HOWE, R., R. G. SHANKS:
Optical isomers of propranolol.
Nature 210, 1336 (1966)
115. HOWITT, G., M. HUSSAINI, D. J. ROWLANDS, F. W. E. LOGAN,
R. G. SHANKS, M. G. EVANS:
The effect of the dextroisomer of propranolol
on sinus rate and cardiac rhythm.
Amer. Heart J. 76, 736 (1968)
116. HUNSCHA, H., M. KALTENBACH, W. SCHELLHORN:
Zur Therapie der Angina pectoris. Objektive
Prüfung von Medikamentenwirkungen mit Hilfe
von Arbeitsversuchen.
Therapiewoche 16, 1153 (1966)
117. IMHOF, P. R., K. BLATTER, L. M. FUCELLA, M. TURRI:
Beta-blockade and emotional tachycardia:
radiotelemetric investigations in ski
jumpers.
J. of applied Physiol. 27, 366 (1969)
118. JOHNSON, G.: Vergleichende hämodynamische Untersuchun-
gen am Menschen mit 2 β -Rezeptorenblockern.
In: Aktuelle Probleme der β -Rezeptorenblockade.
Schattauer-Verlag, Stuttgart 1970 - p. 30
Hrsg.: F. Bender
119. JUCHEMS, R., U. WERTZ:
Zentrale Hämodynamik des hyperkinetischen
Syndroms unter Betarezeptorenblockade.
Münch. Med. Wschr. 49, 2567 (1969)
120. KALTENBACH, M.: Kniebeugen oder 2-Stufen-Test beim
Belastungs-Ekg? Ein Vergleich beider Methoden.
Med. Klin. 56, 1869 (1961)
121. KALTENBACH, M.: Beurteilung der Leistungsreserven von
Herzkranken mit Hilfe von Stufenbelastungen.
Studienreihe Boehringer 1968
122. KALTENBACH, M.: Medikamentöse Therapie der Angina
pectoris. Prüfung verschiedener Medikamente
mit Hilfe von Arbeitsversuchen.
Arzneim. Forsch. 20, 1304 (1970)

123. KALTENBACH, M., H. J. BECKER, V. GRAEF, H. HUNSCHA:
Zur Therapie der Angina pectoris mit Beta-
Rezeptorenblockern.
Med. Klin. 65, 494 (1970)
124. KALTENBACH, M., H. J. BECKER, P. MITROU, P. PETERSEN,
G. KOBER, J. MEIER-SYDOW, L. KREHAN,
N. GULDNER, R. DIERKESMANN, V. BÖHLAU:
Comparable doses of different beta-blockers
in man, their effects on hemodynamics, heart
rate, peripheral blood flow, heart size,
bronchial resistance and angina pectoris.
In: Coronary heart disease. Int. Sympos. -
Thieme Verlag Stuttgart 1971 - p. 198
Ed.: M. Kaltenbach, P. Lichtlen
125. KALTENBACH, M., V. BRUNN, H. J. BECKER, V. GRAEF:
Körperliche Leistungsfähigkeit und Muskel-
durchblutung beim hyperkinetischen Herz-
syndrom.
Dtsch. med. Wschr. 94, 1314 (1969)
126. KATTUS, A. A., R. N. McALPIN:
Role of exercise in discovery, evaluation,
and management of ischemic heart disease.
In: Coronary heart disease.
Davis - Philadelphia 1969 - p. 255
Ed.: A. N. Brest
127. KATZ, L. N.: Mechanism of pain production in angina
pectoris.
Amer. Heart J. 10, 322 (1935)
128. KECK, E. W., P. BRODE:
β-Rezeptoren-Blockade bei Fallotscher
Tetralogie.
Dtsch. med. Wschr. 95, 766 (1970)
129. KEELAN, P.: Double-blind trial of Propranolol (Inderal^R)
in angina pectoris.
Brit. med. J. I, 897 (1965)
130. KNEBEL, R.: Two Step Test and James-Box Test.
Medizinische 531 (1958)

131. KOCHSIEK, K., D. LARBIG, O. HARMJANZ:
Die hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie.
Springer - Berlin 1971
132. KÖNIG, K., W. GEBHARDT, H. W. ULLMANN, H. REINDELL:
Die Veränderungen des Herzvolumens sowie einiger wichtiger spiroergometrischer Parameter nach Rezeptorenblockade.
Zschr. f. Kreislauff. 57, 415 (1968)
133. KOTTLER, M. N., L. BERMAN, A. H. RUBENSTEIN:
Hypoglycemia precipitated by Propranolol.
Lancet II, 1389 (1966)
134. KRISTINSON, A.: Beta-adrenergic blockade in hypertrophic cardiomyopathy with emphasis on exercise studies.
In: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy.
Ciba fdn. symp. London - Churchill - 1971, p. 103
135. KÜHN, P., N. BRACHFELD:
Zur Wertigkeit des Tension-Time-Index und der maximalen linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt max.) in der Korrelation zum myokardialen Sauerstoffverbrauch.
Zschr. f. Kreislaufforschg. 58, 244 (1969)
136. KÜHNS, K.: Über den Wert des Ergotamin-Testes für die Beurteilung abnormer T-Zacken im Elektrokardiogramm.
Zschr. f. Kreislaufforschg. 38, 669 (1949)
137. LEPESCHKIN, E.: Exercise in the diagnosis of coronary heart disease.
Circulation 22, 986 (1960)
138. LESZKOVSKY, G., L. TARDOS:
Some effects of Propranolol on the central nervous system.
J. Pharm. Pharmacol. 17, 518 (1965)

139. LEVY, J. V.: Myocardial and local anaesthetic actions of beta-adrenergic receptor blocking drugs: Relationship to physico-chemical properties. *Europ. J. Pharmacol.* 2, 250 (1968)
- 140 a. LEVY, R. L., A. L. BARACH, H. G. BRUENN: Effects of induced oxygen want in patients with cardiac pain. *Amer. Heart J.* 15, 187 (1938)
- 140 b. LEVY, J., V. RICHARDS: Inotropic effects of ouabain on rabbit left atria in presence of beta-adrenergic blocking drugs. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 119, 278 (1965)
141. LICHTLEN, P., H. ALBERT: Zur Wirkung der Beta-Rezeptoren Blockade bei Koronarinsuffizienz. *Zschr. f. Kreislaufforsch.* 59, 193 (1970)
142. LICHTLEN, P., H. ALBERT, T. MOCCHETTI: Left ventricular dynamics at rest and during exercise under different beta-blocking agents (Propranolol, LB 46) in patients with severe coronary artery disease. In: *Coronary heart disease. Int. Symp.* - Thieme Verlag Stuttgart 1971 - p. 205
Hrsg.: M. Kaltenbach, P. Lichtlen
143. LICHTLEN, P., P. C. BAUMANN, H. ALBERT: The role of left ventricular abnormalities in exercise-induced performance in patients with severe coronary artery disease. *Cardiologia* 54, 295 (1969)
144. LOCHNER, W.: Physiologie der Coronardurchblutung als Grundlage für die Beurteilung von Coronardilatatoren. *Arzneim. Forsch.* 20, 424 (1970)
145. LYDTIN, H.: Die medikamentöse Blockade der adrenergen β -Rezeptoren. *Dtsch. med. Wschr.* 92, 401 (1967)

146. LYDTIN, H., G. DIETZE:
Klinische Erfahrungen bei der Behandlung
der Angina pectoris und des juvenilen
Hochdrucks mit Propanolol.
In: Beta-Rezeptoren-Blockade.
Steinkopff Verlag Darmstadt 1967 - p. 41
Hrsg.: D. Haan
147. LYDTIN, H., K. SCHNELLE, N. ZÖLLNER:
Über die Wirkung einer adrenergen β -Rezeptorenblockade auf die Kontraktilität des
gesunden menschlichen Herzens.
Z. ges. exp. Med. 143, 76 (1967)
148. MacALPIN, N., A. A. KATTUS:
Adaption to exercise in angina pectoris.
The electrocardiogram during treadmill
walking and coronary angiographic findings.
Circulation 33, 183 (1966)
149. MARMO, E.: Spektren spezifischer und unspezifischer
Wirkungen verschiedener neuer β -Adrenolytika.
In: Aktuelle Probleme der β -Rezeptorenblockade.
Schattauer Verl. Stuttgart 1970 - p. 63
Hrsg.: F. Bender
150. MARTINI, P., G. OBERHOFFER, E. WELTE:
Methodenlehre der therapeutisch-klinischen
Forschung.
Springer Berlin 1968
151. MASTER, A. M.: The Master two step test: a 40-year
follow up.
In: Coronary heart disease.
Davis - Philadelphia 1969 - p. 111
Ed.: A. N. Brest
152. MATTINGLY, T. W.:
The postexercise electrocardiogram. Its value
in the diagnosis and prognosis of coronary
artery disease.
Amer. Heart J. 9, 395 (1962)

153. McKENNA, D. H., R. J. CORLISS, S. SIALER, W. C. ZARNSTOFF,
C. W. CRUMPTON, G. G. ROWE:
Effect of Propranolol on systemic and coronary
hemodynamics at rest and during simulated
exercise.
Circulation Res. 19, 520 (1966)
154. MEESMANN, W., W. BRAASCH, G. W. BACHMANN:
Die Beeinflussung der Katecholaminwirkung
auf die Herzdynamik und den Herzstoffwechsel
durch Propranolol (Dociton^R) im Tierexperiment.
In: Beta-Rezeptoren-Blockade.
Steinkopff Verl., Darmstadt 1967 - p. 15
Hrsg.: D. Haan
155. MEURER, K. A., H. M. DIETER, D. SCHMID, H. J. SCHMIDT,
W. KAUFMANN:
Die β -adrenergen Rezeptoren als Vermittler
der Reninfreisetzung.
Dtsch. med. Wschr. 96, 794 (1971)
156. MEYER, V., H. J. BUSCHMANN, W. DISSMANN:
Therapie und Prophylaxe von Kammerflimmern
und Kammertachykardie.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 73, 564 (1967)
157. MICHEL, D.: Versuch einer Bilanz: Die Therapie mit
 β -sympathikolytischen Substanzen (β -Rezeptor-
renblocker).
Fortschr. d. Med. 89, 447 (1971)
158. MOLL, A., F. HAMACHER:
Der Propanololtest, eine Möglichkeit zur
Differenzierung zwischen vegetativ und
organisch bedingten Ekg-Veränderungen.
Zschr. f. Kreislaufforsch. 59, 335 (1970)
159. MORALES-AGUILERA, A., E. M. VAUGHAN-WILLIAMS:
Effects on cardiac muscle of receptor anta-
gonists in relation to their activity as
local anaesthetics.
Brit. J. Pharmacol. 24, 332 (1965)

160. MORGENSTERN, C., G. ARNOLD, W. HOLTERMANN, U. LOEWEN,
W. LOCHNER:
Beitrag zur Funktion der β -Rezeptoren des
Herzens.
Zschr. f. Kreislaufforsch. 59, 1003 (1970)
161. MÜLLER, E.: Pathologische Anatomie des Koronarkreis-
laufes.
In: Nauheimer Fortbildungslehrgänge Bd. 27.
Steinkopff Verl. Darmstadt 1962 - p. 16
162. NAGER, F., H. FAVRE:
Double blind study with propranolol and LB 46
in angina pectoris.
In: Coronary heart disease. Int. Sympos.
Thieme Verl. Stuttgart 1971 - p. 177
Ed.: M. Kaltenbach, P. Lichtlen
163. NAYLER, W. G.: Observations on the effect of beta-
adrenergic antagonists on myocardial function.
In: Proceedings of the Vth European Congress
of Cardiology Vol. VI - Tsiveriotis -
Athen 1970 - p. 167
164. NAYLER, W. G., J. CHAN, T. E. LOWE:
Beta-adrenergic antagonists, including ICI
50172, and the control of cardiac arrhythmias.
Med. J. Aust. 55, 1128 (1968)
165. NAYLER, W. G., D. CHIPPERFIELD, T. E. LOWE:
The negative inotropic effect of adrenergic
beta-receptor blocking drugs on human heart
muscle.
Cardiovasc. Res. 3, 30 (1969)
166. NAYLER, W. G., I. MCINNES, V. CARSON, J. SWANN, T. E. LOWE:
The combined effects of atropine and beta-
adrenergic receptor antagonists on left
ventricular function and coronary flow.
Amer. Heart J. 77, 246 (1969)

167. NAYLER, W. G., I. McINNES, J. B. SWANN, V. CARSON,
T. E. LOWE:
Effect of Propranolol, a beta adrenergic
antagonist, on blood flow in the coronary
and other vascular fields.
Amer. Heart J. 73, 207 (1967)
168. NEUBAUER, J., A. WINTER, K. KOCHSIEK:
Veränderungen des allgemeinen Stoffwechsels,
der Blutgase und des Myokardstoffwechsels
nach Beta-Rezeptoren-Blockade beim Menschen.
Klin. Wschr. 48, 167 (1970)
169. NEUHAUS, G. A.: Was ist gesichert in der Therapie der
Coronarerkrankungen?
Internist 11, 423 (1970)
170. NEUSS, H., M. SCHLEPPER:
Unveröffentlichte Befunde
171. NICKERSON, M.: Vasodilator drugs.
In: Pharmacological basis of therapeutics.
Macmillan Company, New York 1965 - p. 736
Ed.: L. S. Goodman, A. Gilman
172. NICKERSON, M., L. S. GOODMAN:
Pharmacological properties of a new adrenergic
blocking agent: N,N-dibenzyl- β -chloroethylamine
(dibenamine).
J. Pharmac. exp. Ther. 89, 167 (1947)
173. NORDENFELT, O.: Über funktionelle Veränderungen der
P- und T-Zacken im Ekg.
Acta med. Scand. (Suppl.) 119, 1 (1941)
174. O'BRIEN, K. P., L. M. HIGGS, L. GLANCY, S. E. EPSTEIN:
Hemodynamic accompaniments of angina.
A comparison during angina induced by
exercise and by atrial pacing.
Circulation 39, 735 (1969)

175. PARKER, J. O., M. A. CHIONG, R. O. WEST, R. B. CHASE:
Sequential alterations in myocardial lactate
metabolism, ST-segments, and left ventricular
function during angina induced by atrial
pacing.
Circulation 40, 113 (1969)
176. PARKER, J. O., R. LEDWICH, R. O. WEST, R. B. CHASE:
Reversible cardiac failure during angina
pectoris. Hemodynamic effects of atrial
pacing in coronary artery disease.
Circulation 39, 745 (1969)
177. PARKER, J. O., R. O. WEST, S. di GIORGI:
Hemodynamic effects of propranolol in
coronary heart disease.
Amer. J. Cardiol. 21, 11 (1968)
178. PARKER, J. O., R. O. WEST, J. R. LEDWICH, S. di GIORGI:
The effect of acute digitalization on the
hemodynamic response to exercise in coronary
artery disease.
Circulation 40, 453 (1969)
179. PARRATT, J. R., J. GRAYSON:
Myocardial vascular reactivity after beta
adrenergic blockade.
Lancet I, 338 (1966)
180. PINTO, L. S., E. TELLES:
Le Trasicor dans le traitement des arythmies
cardiaques (etude clinique).
In: Proceedings of the Vth European Congress
of Cardiology. Vol. VI - Athen - Tsiveriotis -
p. 197
181. POWELL, C. E., I. H. SLATER:
Blocking of inhibitory adrenergic receptors
by a dichloro analog of isoproterenol.
J. Pharmac. exp. Ther. 122, 480 (1958)
182. PRAETORIUS-CLAUSEN, J., O. A. LARSEN, J. TRAP-JENSEN:
Physical training in the management of
coronary artery disease.
Circulation 40, 143 (1969)

183. PRICHARD, B. N. C., P. M. S. GILLAM:
Treatment of hypertension with propranolol.
Brit. med. J. 1, 7 (1969)
184. PRINZMETAL, M., H. TOYOSHIMA, A. EKMEKCI, Y. MIZUNO,
T. NAGAYA:
Myocardial ischemia: nature of ischemic
electrocardiographic patterns in the
mammalian ventricle as determined by intra-
cellular electrocardiographic and metabolic
changes.
Amer. J. Cardiol. 8, 493 (1961)
185. RAAB, W.: Adreno-sympathogenic heart disease (neuro-
hormonal factors on pathogenesis and
treatment).
Ann. intern. Med. 28, 1010 (1948)
186. RAAB, W.: The nonvascular metabolic myocardial
vulnerability factor in coronary heart
disease.
Amer. Heart J. 66, 685 (1963)
187. RAAB, W., P. VAN LITH, E. LEPESCHKIN, H. C. HERRLICH:
Catecholamine-induced myocardial hypoxia
in the presence of impaired coronary
dilatability independent of external
cardiac work.
Amer. J. Cardiol. 9, 455 (1962)
188. RABKIN, R., D. P. STABLE, N. W. LEVIN, M. M. SUZMAN:
The prophylactic value of propranolol in
angina pectoris.
Amer. J. Cardiol. 18, 370 (1966)
189. RAPER, C., J. WALE:
Propanolol, MJ 1999 and Ciba 39089 Ba in
ouabain and adrenaline induced cardiac
arrhythmias.
Europ. J. Pharmacol. 4, 1 (1969)
190. REIN, H.: Die Physiologie der Koronardurchblutung.
Untersuchungen des Koronarkreislaufs am
intakten Organismus.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 247 (1931)

191. RICHARDSON, D. W., J. FREUND, A. S. GEAR, H. P. MAUCK,
L. W. PRESTON:
Effect of propranolol on elevated arterial
blood pressure.
Circulation 37, 354 (1968)
192. RIESS, W., T. G. RAJAGOPALAN, P. IMHOF, K. SCHMID,
H. HEBERLE:
Metabolic studies on oxprenolol in animals
and by means of radio-tracer techniques and
GLC-analysis.
Postgrad. med. J. Suppl. 32 (1970)
193. RISEMAN, J. E. F.: Differential diagnosis of angina
pectoris.
Circulation 14, 422 (1956)
194. RISEMAN, J. E. F.: The clinical course of angina
pectoris.
Amer. J. med. Sci. 252, 46 (1966)
195. ROBIN, E., C. COWAN, P. PURI, S. GANGULY, E. de BOYRIE,
M. MARTINEZ, T. STOCK, R. J. BING:
A comparative study of nitroglycerin and
propranolol.
Circulation 36, 175 (1967)
196. ROBINSON, B. F.: Relation of heart rate and systolic
pressure to the onset of pain in angina
pectoris.
Circulation 35, 1073 (1967)
197. ROSKAMM, H.: Das Belastungs-Ekg.
In: Koronarisuffizienz - Freiburger Fort-
bildungskurse Bd. 2 -
Hippokrates Verlag Stuttgart 1965 - p. 72
Hrsg.: W. Gebhardt
198. ROSKAMM, H.: Das Belastungs-Ekg.
Studienreihe Boehringer - Mannheim 1968
199. ROSKAMM, H.: Das Belastungs-Ekg.
Med. Klin. 65, 1393 (1970)

200. ROSKAMM, H., H. WEIDEMANN, K. SCHNELLBACHER, D. SUPLIE,
H. U. HEESEMANN, B. PETERS, H. REINDELL,
G. BLÜMCHEN:
Der Einfluß von Propranolol und Nitroglycerin
auf das Elektrokardiogramm und die intra-
pulmonalen Drucke während körperlicher Be-
lastung von Angina pectoris Patienten.
Dtsch. med. Wschr. 95, 2593 (1970)
201. RUSSEK, H. I.: Propranolol and isosorbide dinitrate
synergism in angina pectoris.
Amer. J. med. Sci. 254, 406 (1967)
202. RUSSEK, H. J.: Propranolol and isosorbide dinitrate
synergism in angina pectoris.
Amer. J. Cardiol. 21, 44 (1968)
203. RUSSEK, H. I., R. H. SMITH, W. S. BAUM, C. F. NAEGELE,
F. D. REGAN:
Influence of saline, papaverine, nitro-
glycerin and ethyl alcohol on electro-
cardiographic response to standard exercise
in coronary heart disease.
Circulation 1, 700 (1950)
204. RUSSEK, H. I., B. L. ZOHMANN, A. E. DRUMM, W. WEINGARTEN,
V. J. DORSET:
Long-acting coronary vasodilator drugs:
Metamine, Paveril, Nitroglyn and Peritrate.
Circulation 12, 169 (1955)
205. SACK, H., NEUHAUS, W. SCHEGA, M. KÖRNER:
Die Bedeutung der medikamentösen Blockade
adrenerger alpha- und beta-Rezeptoren für
die konservative und operative Behandlung
des Phäochromozytoms.
Dtsch. med. Wschr. 93, 151 (1968)
206. SALOMON, H. A., A. L. EDWARDS, T. KILLIP:
Prodromata in acute myocardial infarction.
Circulation 40, 463 (1969)

207. SANDHOFER, F., S. SAILER, K. BOLZANO, H. BRAUNSTEINER:
Über die Wirkung eines Beta-Rezeptoren-
blockers (Propranolol) auf die Umsatzrate
der freien Fettsäuren und deren Einbaurate
in Plasmatriglyceride bei Hyperthyreose.
Schweiz. med. Wschr. 97, 1319 (1967)
208. SANDLER, G., M. A. ILAHI, C. W. LAWSON:
Glyceril trinitrate in angina pectoris.
Lancet I, 1130 (1963)
209. SARNOFF, S. F., J. P. GILMORE, M. L. WEISFELD,
W. M. DAGGET, P. B. MAUSFIELD:
Influence of norepinephrine on myocardial
oxygen consumption under controlled
hemodynamic conditions.
Amer. J. Cardiol. 16, 217 (1965)
210. SCHAPER, W.: persönliche Mitteilung
211. SCHERF, D., M. SCHLACHMANN:
Electrocardiographic and clinical studies
on the action of ergotamine tartrate and
dehydroergotamine.
Amer. J. med. Sci. 216, 673 (1948)
212. SCHEU, H., A. BOLLINGER, P. WIRZ:
Medizinische Behandlung der idiopathischen
hypertrophischen Subaortenstenose.
Schweiz. med. Wschr. 95, 1652 (1965)
213. SCHEU, H., A. BOLLINGER, P. A. WIRZ:
Medical treatment of idiopathic hypertrophic
subaortic stenosis.
Cardiologia Suppl. II, 49, 68 (1966)
214. SCHEUER, J., N. BRACHFELD:
Coronary insufficiency: Relations between
hemodynamics, electrical and biochemical
parameters.
Circulation Res. 18, 178 (1966)
215. SCHLEPPER, M., H. NEUSS:
Die Elektrographie vom menschlichen Reiz-
leitungssystem. Methodik und Ergebnisse.
Zschr. f. Kreislaufforschg. im Druck

216. SCHNELLBACHER, K., H. REINDELL, H. ROSKAMM, A. REINDELL jr.:
Langzeitbehandlung von Angina pectoris
Patienten mit Propranolol und Digoxin.
Herz/Kreislauf 2, 364 (1970)
217. SCHOENMAKERS, J.: Koronararterien. Herzinfarkt.
In: Das Herz des Menschen.
Thieme Verlag Stuttgart 1963 - p. 752 ff.
Hrsg.: W. Bargmann, W. Doerr
218. SCHWEIZER, W.: Chirurgische Behandlung der Koronar-
insuffizienz. Contra.
Schweiz. med. Wschr. 100, 2143 (1970)
219. SHANKS, R. G.: Pharmacological studies with propranolol
(Inderal^R)
Cardiologia Suppl II, 49, 1 (1966)
220. SHANKS, R. G., D. R. HADDEN, D. C. LOWE, D. G. McDEVITT,
D. A. D. MONTGOMERY:
Controlled trial of propranolol in thyrotoxi-
cosis.
Lancet 1969/I, 993
221. SHINEBOURNE, E., J. FLEMING, J. HAMER:
Effects of beta-adrenergic blockade during
exercise in hypertensive and ischaemic
heart disease.
Lancet 1967/II, 1217
222. SINGH, S. P., M. S. GOTSMAN:
Pronethalol for cyanotic attacks.
Brit. Heart J. 28, 98 (1966)
223. SMITH, H. J., G. A. BOUSVARES, M. MCGREGOR:
Failure of acute digitalization to influence
exercise tolerance in angina pectoris.
Brit. med. J. 1, 1337 (1966)
224. SOMANI, P., B. K. B. LUM:
The antiarrhythmic actions of beta-adrenergic
blocking agents.
J. Pharmacol. Exper. Therap. 147, 194 (1965)

225. SONNENBLICK, E. H.: The determinants of O₂-consumption of the heart.
In: Herzinsuffizienz - Smpos.
Thieme Verlag, Stuttgart 1968 - p. 271
Hrsg.: H. Reindell, J. Keul, E. Doll
226. SONNENBLICK, E. H., J. ROSS jr., E. BRAUNWALD:
Oxygen consumption of the heart. Newer
concepts of its multifactoral determinations.
Amer. J. Cardiol. 22, 328 (1968)
227. SRIVASTAVA, S. C., H. A. DEWAR, D. J. NEWELL:
Double-blind trial of propranolol (Inderal^R)
in angina of effort.
Brit. med. J. 2, 724 (1964)
228. STERNITZKE, N., J. A. Köhler, E. LANG:
Der Einfluß von Ildamen, einem kardio-
energetischen Koronar-Therapeutikum, auf
die Herz- und Kreislaufdynamik.
Med. Welt 17, 1910 (1966)
229. STOUT, B. D., L. WIENER, J. W. COX:
Combined alpha and beta sympathetic blockade
in hyperthyroidism.
Ann. intern. Med. 70, 963 (1969)
230. STRÖDER, U.: Beitrag zur Diagnostik und Therapie von
Coronarerkrankungen mittels Hydergin.
Cardiologia 19, 2 (1951)
231. STURM, A. jr.: Beta-Rezeptoren-Blocker in der Therapie
der Hypertonie.
Dtsch. med. Wschr. 96, 758 (1971)
232. TANZ, R. D.: The action of ouabain on cardiac muscle
treated with reserpine and dichloroisoproterenol.
J. Pharmacol. exp. Ther. 144, 205 (1964)
233. TIBBLIN, G., B. ABLAD:
Antihypertensive therapy with alprenolol,
a beta-adrenergic receptor antagonist.
Acta med. Scand. 186, 451 (1969)

234. TRÜBESTEIN, G., H. WINKLER:
Zur Differenzierung zwischen funktionell und
organisch bedingten Sinustachykardien mittels
eines Propranolol-Kurztestes in der Praxis.
Med. Welt 19, 2251 (1968)
235. ULRYCH, M., E. D. FROHLICH, H. P. DUSTAN, I. H. PAGE:
Immediate hemodynamic effects of beta-
adrenergic blockade with propranolol in normo-
tensive and hypertensive man.
Circulation 37, 411 (1968)
236. VINEBERG, A. M.: Surgery of coronary artery disease.
Progr. Cardiovasc. Dis. 4, 391 (1962)
237. WAGNER, J.: Beitrag zur Pharmakologie der Beta-
Adrenolytika.
Dtsch. med. Wschr. 95, 2442 (1970)
238. WAGNER, J., M. THELEN, D. BAHRENBECK, H. H. HILGER:
Tachykardiebeeinflussung durch den Beta-
Rezeptoren Blocker 1-Isopropyl-amino-3-
(o-allyl-oxyphenoxy)2-propranolol-Hydrochlorid
(Trasicor^R).
Dtsch. med. Wschr. 94, 7305 (1969)
239. WAYNE, E. J., A. GRAYBIEL:
Observations on the effect of food, gastric
distension, external temperature, and
repeated exercise on angina of effort, with
a note on angina sine dolore.
Clin. Sci. 1, 287 (1934)
240. WEGENER, M., W. GEBHARDT, R. CLOTTEN:
Blutfette nach medikamentöser Beta-Rezeptoren-
Blockade.
Dtsch. med. Wschr. 94, 904 (1969)
241. WESTERMANN, K. W.: Das Belastungs-Elektrokardiogramm.
Dtsch. med. Wschr. 94, 439 (1969)

242. WEZLER, K.: Zur Variabilität von Kontraktion und Relaxation in ihrer Bedeutung für die Dynamik des Herzens.
In: Herzinsuffizienz. Sympos.
Thieme Verlag, Stuttgart 1968 - p. 142
Hrsg.: H. Reindell, J. Keul, E. Doll
243. WIENER, L., E. M. DWYER, J. W. COX:
Hemodynamic effects of nitroglycerin, propranolol and their combination in coronary heart disease.
Circulation 39, 623 (1969)
244. WIENER, L., B. D. STOUT, J. W. COX:
Influence of beta-sympathetic blockade (Propranolol) on the hemodynamics of hyperthyroidism.
Amer. J. Med. 46, 227 (1969)
245. WILHELM, M., P. HEDWALL, M. MEIER:
O-Allyloxy-phenoxy-propranolamine, eine neue Gruppe adrenergischer Beta-Rezeptoren-Blocker.
Experientia 23, 651 (1967)
246. WILLEMS, D., P. FRISCH, H. KLEPZIG:
Behandlung von Angina pectoris und Herzrhythmusstörungen mit einem Beta-Rezeptorenblocker.
Zschr. f. Kreislaufforschg. 60, 309 (1971)
247. WILLEMS, D., H. KLEPZIG: Die Bedeutung des Nitrat-Testes bei unklarem Belastungs-ekg.
Zschr. f. Kreislaufforschg. 59, 304 (1970)
248. WILLIAMS, J. F., G. GLICK, E. BRAUNWALD:
Studies on cardiac dimensions in intact unanesthetized man. V. Effects of Nitroglycerin.
Circulation 32, 767 (1965)
249. WILSON, A. G., O. G. BROKE, J. H. LLOYD, B. F. ROBINSON:
Mechanism of action of beta-adrenergic receptor blocking agents in angina pectoris. Comparison of action of propranolol with dexpropranolol and practolol.
Brit. med. J. 4, 399 (1969)

250. WILSON, D. F., O. F. WATSON, J. S. PEEL, A. S. TURNER:
Trasicor in angina pectoris.
Brit. med. J. 2, 155 (1969)
251. WOLFSON, S., R. GORLIN:
Cardiovascular pharmacology of propranolol
in man.
Circulation 40, 501 (1969)
- 252 a. WOLFSON, S., AMSTERDAM, E. A., R. GORLIN:
Prognostic significance of angina therapy:
preliminary report.
Circulation 36, Suppl. 2, 274 (1967)
- 252 b. WOLFSON, S., R. A. HEINLE, M. V. HERMAN, H. G. KEMP,
J. M. SULLIVAN, R. GORLIN:
Propranolol and angina pectoris.
Amer. J. Cardiol. 18, 345 (1966)
253. ZACHARIAS, F. J., K. J. COWEN:
Controlled trial of propranolol in hyper-
tension.
Brit. med. J. 1, 471 (1970)

An dieser Stelle sei Herrn Professor Dr. E. Welte, Mönchengladbach, herzlich für die Überlassung des Themas dieser Dissertation gedankt sowie für die Unterstützung der Untersuchungen und seine wertvollen Anregungen, mit denen er mir auch noch nach meinem Ausscheiden aus seiner Klinik bereitwillig zur Verfügung stand.

Herrn Dr. M. Schlepper bin ich gleichermaßen zu Dank verpflichtet für das Entgegenkommen, mit dem er mir ein Fortsetzen der Studie in der Kerckhoff-Klinik ermöglichte und die Bereitschaft, durch sein kritisches Urteil den weiteren Fortgang zu fördern.

Herrn Professor Dr. G. Oberhoffer, Bonn, möchte ich herzlich für seine Ratschläge zur statistischen Analyse der Ergebnisse dieser Studie danken.

L E B E N S L A U F

Am 17. Dezember 1940 wurde ich in Wetterfeld, Kreis Gießen, als Sohn des Landwirts Wilhelm Neuss und seiner Ehefrau Anna, geb. Sann, geboren. Mein Vater fiel in den letzten Kriegstagen 1945 im Osten.

Nach dem Besuch der Volksschule in Wetterfeld (1946 - 1950) trat ich in die Paul Gerhardt-Schule in Laubach ein, wo ich 1960 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1960 immatrikulierte ich mich für das Fach Humanmedizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt. Nach bestandener naturwissenschaftlicher Vorprüfung (1961) und ärztlicher Vorprüfung (1963) konnte ich mein Studium mit der ärztlichen Prüfung im Februar 1966 beenden.

Meine Medizinalassistentenzeit führte mich an mehrere Krankenhäuser am Niederrhein, wo ich nach erfolgter Approbation (Februar 1968) an der Inneren Abteilung des Krankenhauses "Maria Hilf", Mönchengladbach, bei Professor Dr. E. Welte meine Ausbildung im Teilgebiet Innere Medizin begann.

Seit Oktober 1969 bin ich als Wissenschaftlicher Assistent an der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim - einer der Max Planck-Gesellschaft angegliederten kardiologischen Spezialklinik - tätig, wo ich neben der vorliegenden Dissertation an mehreren klinisch-experimentellen Studien über die AV-Überleitung im menschlichen Herzen mitgewirkt habe.

